UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1933-1934

N° 156

L'INTOXICATION EXPÉRIMENTALE PAR LE CHLORHYDRATE DE PHÉNYLHYDRAZINE

(Travail de l'Institut Médico-Légal)

Thèse pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le Samedi 28 Juillet 1934

PAR

Frédéric-Louis LANSAC-FATTE

Né à Bordères-sur-Echez (Hautes-Pyrénées), le 10 février 1909.

Examinateurs de la Thèse :

MM. LANDE, professeur..... *Président.*
DELAUNAY, professeur..... *Juges*
DE GRAILLY, agrégé..... *Juges*
FONTAN, agrégé..... *Juges*

BORDEAUX

Imprimerie J. BIÈRE, 18-20-22, rue du Peugue

1934

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1933-1934

N° 156

L'INTOXICATION EXPÉRIMENTALE PAR LE CHLORHYDRATE DE PHÉNYLHYDRAZINE

(Travail de l'Institut Médico-Légal)

Thèse pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le Samedi 28 Juillet 1934

PAR

Frédéric-Louis LANSAC-FATTE

Né à Bordères-sur-Echez (Hautes-Pyrénées), le 10 février 1909.

Examinateurs de la Thèse :

MM. LANDE, professeur..... *Président.*

DELAUNAY, professeur..... } *Juges*

DE GRAILLY, agrégé..... }

FONTAN, agrégé ..... }

BORDEAUX

Imprimerie J. BIÈRE, 18-20-22, rue du Peugue

1934

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

Doyen ..... M. MAURIAC
Doyen Honoraire ..... M. SIGALAS

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. POUSSON, MOURE, W. DUBREUILH
RIVIÈRE, BARTHE, DENIGES, SELLIER, BEILLE, CASSAET

PROFESSEURS

	MM.
Clinique médicale	MAURIAC. DUPÉRIÉ.
Clinique chirurgicale	CHAVANNAZ. BEGOUIN.
Pathologie et thérapeutique générales	CARLES.
Clinique d'accouchements.	ANDERODIAS.
Anatomie pathologique et microscopie clinique	SABRAZES.
Anatomie	VILLEMIN.
Anatomie générale et histologie	G. DUBREUIL.
Physiologie	PACHON.
Hygiène	LEURET.
Médecine légale et déontologie	LANDE
Electroradiologie et clin. d'électricité médicale	RÉCHOU
Chimie	CHELLE.
Botanique et matière médicale	GOLSE.
Pharmacie	DUPOUY.
Zoologie et parasitologie.	MANDOUL
Médecine expérimentale.	AUBERTIN
Clinique ophtalmologique.	TEULIERES.

	MM.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	ROCHER
Clinique gynécologique	GUYOT.
Clinique médicale des maladies des enfants	CRUCHET
Chimie biologique et médicale	DELAUNAY
Physique médicale et pharmaceutique	SIGALAS.
Médecine coloniale et clinique des maladies exotiques	BONNIN
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	PETGES.
Clin. des mal. des voies urinaires	DUVERGEY
Clinique des maladies nerveuses et mentales	ABADIE
Clinique d'Oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Toxicologie et hygiène appliquée	LABAT.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CREYX
Clinique dentaire	CAVALIE.

MICHELEAU (Médecine générale).
MURATET (Anatomie pathologique). GOLSE (Pharmacie). LACOSTE (Histologie).
PERY (Obstétrique). PERRENS (Maladies mentales).
PAPIN (Chirurgie générale). R. SIGALAS (Parasitologie et sciences naturelles). JEANNENEY (Chirurgie générale).

AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.
Anatomie	DUBECQ.
Anatomie	DUFOUR.
Physiologie	FABRE.
Médecine générale	DAMADE. PIECHAUD. DELMAS-MARSALET. DE GRAILLY FONTAN

	MM
Chirurgie générale	CHARRIER. LOUBAT.
Obstétrique	RIVIERE.
Ophtalmologie	BEAUVIEUX
Oto-Rhino-Laryngologie	DESPONS
Dermatologie et syphiligraphie	JOULIA.
Physique médicale	WANGERMEZ
Chimie générale pharmaceutique et toxicologie	VITTE.

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	PAPIN
Accouchements	RIVIERE.
Pathologie médicale	DELMAS-MARSALET.
Ophtalmologie	CABANNES (en congé)

	MM.
Puériculture	FAUGERE.
Pharmacie chimique	VITTE
Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS.

Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes . MM. N...
Cours complémentaire annexe — Prothèse et rééducation professionnelle . . . . . GOURDON
Cours complémentaire annexe. — Clinique dentaire . . . . . DELGUEL

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A MON PERE — A MA MERE

A MON ONCLE L'ABBE LANSAC

A MES TANTES

A MA SŒUR ET A MON BEAU-FRERE

A MA NIECE

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MES MAITRES DE L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE

A MES MAITRES DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX

A MES JUGES

Au Docteur P. DERVILLEE

CHEF DE CLINIQUE MÉDICALE

CHEF DE LABORATOIRE DE MÉDECINE LÉGALE A LA FACULTÉ

A Monsieur le Professeur L. MURATET

PROFESSEUR A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE BORDEAUX
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
CROIX DE GUERRE
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

A MON PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur P. LANDE

PROFESSEUR DE MÉDECINE LÉGALE ET DE DEONTOLOGIE
A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE BORDEAUX
OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
CROIX DE GUERRE
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

AVANT-PROPOS

Au terme de nos études médicales, avant de présenter le modeste travail qui les clôture, nous tenons à exprimer notre reconnaissance à ceux qui nous aidèrent à réunir les éléments de cette thèse.

Nous remercions tout d'abord M. le professeur Lande de l'amabilité avec laquelle il nous accueillit dans son laboratoire. Pendant les longs mois que nous passâmes sous sa direction il ne cessa de nous témoigner la plus grande bienveillance. Nous ne saurions oublier les conseils qu'il nous prodigua, l'intérêt avec lequel il suivit l'élaboration de cette étude. Nous l'assurons de notre respectueux attachement.

Comment marquer notre gratitude à M. le professeur Muratet ? Il mit la plus grande patience à nous initier aux techniques hématologiques et anatomopathologiques. Il nous fit bénéficier de sa science et de sa précieuse expérience, et, malgré la maladie, il pratiqua à notre intention l'examen histologique des pièces provenant de nos expériences. Nous le remercions profondément de cette constante sollicitude.

Tous nos remerciements vont au Dr Dervillée, chef de laboratoire de médecine légale. Ses études furent à l'origine de notre travail et il nous donna toujours les meilleurs conseils.

Nous remercions encore M. Basset, pharmacien en chef de l'Hôpital des enfants, qui effectua pour nous des examens spectroscopiques.

Nous remercions nos amis Castagnou qui pratiqua le dosage du sucre dans le sang, Marzat et Souterbicq qui firent pour nous de nombreuses préparations.

Nous devons à notre ami F. Moreau, préparateur du Laboratoire de médecine légale, les belles microphotographies qui illustrent notre thèse. Nous le remercions vivement.

CHAPITRE PREMIER

INTRODUCTION

Le chlorhydrate de phénylhydrazine est un produit chimique qui, depuis quelques années, est l'objet de nombreuses études.

Nous passerons sous silence celles dont le caractère d'ordre purement chimique n'entre pas dans le cadre de ce travail. C'est surtout l'action thérapeutique de ce produit qu'envisagent la plupart des auteurs.

La radiothérapie des épiphyses a été pendant longtemps le seul remède de la maladie de Vaquez-Osler, ou érythrémie ou polyglobulie essentielle, ou polycythémie des auteurs anglo-saxons. L'efficacité de ce procédé s'est montrée très inconstante. On a essayé l'iode, l'arsenic, le benzol, on a pratiqué la splénectomie sans obtenir de résultats satisfaisants. En 1918 Eppinger et Kloss emploient le chlorhydrate de phénylhydrazine chez l'homme comme agent thérapeutique de la polyglobulie ; cette tentative leur donne pleine satisfaction. Cependant on note par la suite quelques accidents et la discussion s'établit sur la toxicité de ce produit.

Récemment, dans une séance de la Société d'hématologie, Noël Fiessinger s'élève contre l'emploi de la phénylhydrazine dont la nocivité lui paraît grande. Il fonde son opinion sur les lésions d'hépato-néphrite qu'il a obtenues en expérimentant chez le lapin.

H. Vaquez est d'un avis plus optimiste. Les résultats obtenus sur des malades polyglobuliques lui permettent d'affirmer qu'avec une posologie prudente et une technique habile les accidents sont peu à craindre.

Nous ne prétendons pas départager de telles autorités et notre apport expérimental ne sera qu'un élément de plus ajouté à l'ensemble des travaux effectués pour déterminer la toxicité de la phénylhydrazine et la nature de cette toxicité.

La clinique thérapeutique n'a pas été la seule à s'occuper de ce corps.

Depuis longtemps on l'a utilisé dans le but de provoquer des anémies expérimentales. On a essayé ainsi d'étudier la pathogénie des anémies, ou bien on a voulu éprouver l'efficacité d'agents thérapeutiques sur l'anémie ainsi obtenue.

De plus la production d'ictères phénylhydraziniques a servi de base à l'étude de la pathogénie des ictères.

D'autres travaux expérimentaux ont été effectués dans des buts divers. Nous les citerons en faisant l'historique de la question.

La phénylhydrazine et le chlorhydrate son dérivé, sont donc des corps présentant un réel intérêt et il y a avantage à préciser certains des modes de réaction de l'organisme soumis à leur action.

La médecine légale dont le domaine est très étendu, et dont on a pu dire en paraphrasant le poète latin que : « rien ne lui est étranger », s'occupe des effets du chlorhydrate de phénylhydrazine. Les intoxications professionnelles sont peu fréquentes. Cependant on cite des cas de sensibilisation cutanée chez les personnes qui manipulent habituellement ce corps.

La question des poissons méthémoglobinisants ressortit également au domaine de la médecine légale, et le chlorhydrate de phénylhydrazine a été placé, à tort croyons-nous, parmi ceux-ci.

Nous avons divisé ce travail en trois parties.

Dans la première partie, après avoir donné quelques notions chimiques sur le chlorhydrate de phénylhydrazine et fait l'historique de la question, nous présenterons les techniques employées

Nous aborderons dans la deuxième partie l'exposé de nos recherches expérimentales sur l'intoxication chronique et l'intoxication aiguë.

Dans la troisième partie nous formulerons les commentaires motivés par notre expérimentation.

CHAPITRE II

NOTIONS CHIMIQUES SUR LE CHLORHYDRATE DE PHENYLHYDRAZINE

Le chlorhydrate de phénylhydrazine est un corps de formule : $C^6H^5 — H\,N — NH^2, ClH$. Son poids moléculaire est : 144, 54. C'est un dérivé de l'hydrazine, composé répondant à la formule $NH^2 — NH^2$. Ce corps peut être considéré comme résultant de la condensation de deux molécules de NH^3 avec départ de H^2 : $2NH^3\,NH^2 — NH^2 + H^2$. L'hydrazine comme l'ammoniac joue un grand rôle en chimie organique; car de même qu'il existe de nombreux dérivés de NH^3 par remplacement de H par des radicaux de la série grasse ou aromatique (amines), de même l'hydrazine, par remplacement de ses atomes l'hydrogène donnera toute une série d'hydrazines, substituées, plus ou moins complexes, symétriques ou asymétriques.

Parmi les hydrazines substituées les plus simples, nous citerons la phénylhydrazine : $C^6\,H^5 — NH — NH^2$, corps à fonction basique pouvant donner des sels cristallisés : exemple ClH donne avec $NH^2 — NH — C^6\,H^5$ le chlorhydrate de phénylhydrazine : $C^6\,H^5 — HN — NH^2, ClH$. Il est à remarquer que la phénylhydrazine est monobasique, c'est-à-dire qu'elle ne fixe qu'une molécule d'acide.

Préparation. — On prépare le chlorhydrate de phénylhydrazine à partir de l'aniline $C^6\,H^5.\,NH^2$.

1° Par action du nitrite de soude : $NO^2\,Na$ à 0° sur la solution chlorydrique d'aniline :

$C^6\,H^5.\,NH^2 + 2\,Cl\,H + NO^2\,NaClNa + C^6H^6 — N — NCl + 2\,H^2O$, on obtient du chlorure de diazo benzène.

2° Par hydrogénation de ce chlorure de diazo-benzène, par adjonction de poudre de zinc et de bisulfite de soude : SO^3HNa.

$$C^6H^5 — N = N — Cl + 4H \rightarrow C^6H^5 — H\,N — NH^2, ClH.$$

Propriétés. — Le chlorhydrate de phénylhydrazine est un sel bien cristallisé, soluble dans l'eau, d'aspect écailleux, de couleur jaune, d'odeur particulière.

C'est un corps réducteur.

Il se combine avec les cétones et les aldéhydes avec élimination d'eau pour donner des phénylhydrazones. Il se combine avec les glucides (maltose, lactose, glucose) pour donner des osazones bien cristallisées et permettant la caractérisation de ces corps.

Dérivés. — L'hydracétine ou acétylphénylhydrazine, encore employée dans le commerce sous le nom de pyrodine, résultant de la condensation de l'anhydride acétique avec la phénylhydrazine avec élimination d'eau. Il y a blocage d'un atome d'hydrogène, comme dans l'acétanilide. On espère ainsi diminuer la toxicité du corps.

L'antipyrine qui peut être considérée comme un dérivé de la phérylhydrazine par condensation avec l'acétyl-acétate d'éthyle.

Le pyramidon qui est un dérivé diméthylaminé de l'antipyrine.

CHAPITRE III

HISTORIQUE

Nous aborderons, dans un ordre chronologique, les principaux travaux publiés sur l'action toxique de la phénylhydrazine et de ses dérivés.

De ces publications nous ne donnerons qu'un résumé succinct, nous réservant de développer certains points quand nous comparerons les résultats fournis par notre expérimentation avec ceux donnés par les auteurs.

En 1884 Hoppe-Seyler et Georg observent les premiers l'action hémolytique des dérivés hydraziniques; ils utilisent le chlorhydrate de phénylhydrazine pour provoquer chez le chien des anémies expérimentales.

Vers cette époque, on utilisait en Allemagne, comme antithermique, un sel de la phénylhydrazine, la pyrodine ou acétylphénylhydrazine, corps voisin de l'antipyrine. Denvers et, après lui, Fränkel décrivent des accidents d'anémie grave chez l'homme consécutifs à l'absorption de ce produit à la dose de 0 gr. 50 à 1 gr. par jour.

Tallqvist reprend la question et étudie chez le chien l'anémie phénylhydrazinique et les troubles hépatiques concomitants. De plus, il note que des doses de plus en plus fortes sont nécessaires pour maintenir le taux de l'anémie. Ce fait est attribué par Morawitz et Pratt à l'augmentation de la résistance des érythrocytes aux agents hémolytiques.

Borrissow, Pohl et Poduschka avec le sulfate d'hydrazine provoquent chez le chien des vomissements, de la dyspnée, de la tachycardie et une paralysie généralisée. La mort survient dans le coma.

En 1903, Paton et Goodall étudient les modifications des cellules sanguines et les troubles viscéraux provoqués par la phénylhydrazine. Ils notent surtout une forte accumulation de pigments dans la plupart des organes.

En 1908, G. Wells avec ce même sulfate d'hydrazine injecté sous la peau obtient chez le chien une dégénérescence graisseuse du foie caractérisée par sa topographie centro-lobulaire. Les autres organes sont intacts.

De 1908 à 1916, Underhill et ses collaborateurs : Kleiner, Fine, Murlin et Baumann étudient l'influence de l'hydrazine sur la glycémie. Ils montrent que ce produit entraîne une hypoglycémie précédée d'une hyperglycémie transitoire sans glycosurie. En même temps on note la disparition du glycogène du foie et des muscles.

Encore en 1908, Morawitz et Pratt, vérifiant l'action hémolytique de la phénylhydrazine, suggèrent les premiers la possibilité d'un traitement de l'hyperglobulie.

Ce n'est qu'en 1918 qu'Eppinger et Kloss essayent le produit chez l'homme en vue de tentatives thérapeutiques sur les érythrémies. Ils emploient le chlorhydrate en solution à 5 %, à la dose de 10 cm³. Quatre malades ainsi traités virent baisser le nombre de leurs globules rouges. Par ingestion, le produit se montre également efficace.

Quelques années plus tard Strasburger et Taschenberg utilisent le chlorhydrate cristallisé par voie buccale, mais à très fortes doses, toujours en vue de traiter l'érythrémie.

La plupart des travaux portent désormais sur les réactions sanguines causées par l'introduction de phénylhydrazine dans l'organisme.

Brown et Giffin, Stealy, Vaquez et Mouquin signalent qu'une leucocytose importante précède de peu la chute des hématies. D'après ces auteurs, l'examen du sang pratiqué à ce moment montre des signes de régénération : présence de nombreux réticulocytes, de normoblastes, etc.

Altnow et Carey, font remarquer que la leucocytose est sur-

tout formée par une augmentation du nombre des polynucléaires.

Kataro Hayashi étudie chez le cobaye l'action du chlorhydrate de phénylhydrazine. Il met surtout en relief les phénomènes de régénération présentés par les organes hématopoiétiques.

En 1928, Allen, Giffin, Barker, dans leurs travaux expérimentaux, montrent que les intoxications chroniques à faibles doses ne produisent aucun trouble des fonctions rénales et hépatiques. Le foie et le rein examinés histologiquement sont indemnes.

Dans les intoxications aiguës ils trouvent seulement une atrophie des cellules parenchymateuses du foie et une surcharge ferrique des tubes contournés du rein.

Ces auteurs publient, par ailleurs, des observations cliniques où le chlorhydrate de phénylhydrazine leur a donné de bons résultats.

En 1929, dans une communication à l'Académie de médecine, Vaquez, pour la première fois en France, donne les effets qu'il a obtenus avec la phénylhydrazine dans le traitement de l'érythrémie. Sa méthode, consistant à donner de petites doses progressives, lui donne entière satisfaction.

Noël Fiessinger et Mme Laur expérimentent chez le lapin. Les lésions rénales et hépatiques qu'ils obtiennent dans les intoxications aiguës les inclinent à rejeter le produit comme agent thérapeutique.

En Allemagne, Warburg, Kubowitz et Christian, étudient l'action *in vivo* et *in vitro* de la phénylhydrazine sur les globules rouges. Nous relevons dans leur travail ce fait très important : la phénylhydrazine ne donne pas de méthémoglobinémie.

P. Dervillée dans sa thèse note, chez le chien anémié par la phénylhydrazine, une leucocytose accentuée avec polynucléose, une réticulocytose, une déviation vers la droite de la formule d'Arneth.

P. Lande, P. Dervillée et A. Chalier, quelques années plus

tard, étudient l'intoxication phénylhydrazinique aiguë et chronique chez le cobaye et le lapin. Leur travail a été le point de départ de notre expérimentation.

Depuis quelques années les publications sur le traitement de la polyglobulie par la phénylhydrazine se multiplient.

Tout récemment encore Vaquez et Mouquin, dans un article très documenté de la *Presse médicale* font le point de la question et insistent sur l'efficacité du médicament et sa non-toxicité aux doses thérapeutiques.

CHAPITRE IV

TECHNIQUES EMPLOYEES

Nos expériences ont été effectuées sur des lapins adultes, d'un poids moyen de 2 kg. 300, soumis à une alimentation régulière.

Le chlorhydrate de phénylhydrazine a été employé sous forme de solution aqueuse au titre de 1,33 %. Dans les intoxications aiguës, pour réduire le volume de la solution, le taux employé était de 2,66 %.

Comme le chlorhydrate de phénylhydrazine en solution aqueuse s'altère facilement au contact de l'air, nous l'avons conservé dans des ampoules de verre jaune scellées. Les provisions ont été renouvelées fréquemment.

La solution ainsi préparée était injectée sous la peau de la région dorsale.

Nous faisons remarquer que peu d'auteurs précisent la forme sous laquelle ils employaient le toxique.

Examen du sang.

Le sang était prélevé à la veine marginale de l'oreille au moyen d'un vaccinostyle ou d'une aiguille.

1° **L'hémoglobine** a été évaluée la plupart du temps au moyen de l'hémoglobinimètre de Tallqvist. Chez quelques lapins nous avons contrôlé ce dosage avec l'hémoglobinimètre de Gowers-Sahli.

2° **La numération des globules rouges** a été faite au moyen de l'hématimètre de Hayem-Nachet. Nous nous sommes servis du liquide de Marcano pour diluer les globules rouges.

3° **La numération des globules blancs** a été faite en même temps que celle des globules rouges; les leucocytes ont été comptés dans cinquante grands carrés.

4° **Les hématies granulo-réticulo-filamenteuses** ont été évaluées sur des frottis colorés au bleu de méthylène à 1 pour 500.

Un diaphragme placé dans l'oculaire permet de déterminer leur proportion par rapport aux hématies.

5° **La numération des plaquettes sanguines**, ou globulins, a été effectué au moyen de méthodes indirectes : (les méthodes directes de numération dans la chambre hématimétrique pratiquées en même temps que la numération des globules rouges, ou bien après destruction de ces globules rouges (procédé de Herwerden van Goidssenhoven) ne nous ont donné que des résultats peu satisfaisants.)

Nous avons employé concurremment deux procédés relevant d'un même principe :

a) Méthode de V. Boros et Oskar Kolsteim :

1° Solution neutre de citrate de soude isotonique à 3,5 %.

2° Solution avec :

Alcool à 90° ..... 50 cm³

Brillant crésyl bleu..... 1 gr.

Etaler sur une lame une grosse goutte de la solution de crésyl bleu. Laisser sécher. Piquer l'oreille du lapin désinfectée à l'alcool-éther; recouvrir immédiatement le point piqué de la solution de citrate ; au fur et à mesure que le sang s'écoule assurer son mélange avec cette solution anti-coagulante à l'aide d'un mince agitateur paraffiné. Prélever sur une lamelle bien sèche une goutte de ce mélange, et l'appliquer sur la lame qui a reçu le crésyl bleu. Examiner à l'immersion : compter dans une série de champs microscopiques le nombre de globules rouges (n) et de plaquettes (p). Pratiquer une numération des globules rouges par millimètre cube (N). Le nombre des plaquettes par millimètre cube sera :

$$\text{Plaquettes} = \frac{p \times N}{n}$$

b) Méthode de Damesheck :

Procédé analogue au précédent avec la différence que le crésyl bleu est ajouté au liquide de dilution dont la formule est la suivante :

Brillant crésyl bleu	0 gr. 15
Citrate de soude	0 gr. 40
Saccharose	8 gr.
Eau.....	100 cm³

Ajouter trois gouttes de formol au dixième, conserver au frais.

Par ce dernier procédé les hématies granulo-réticulo-filamenteuses se colorent en violet.

L'évaluation des plaquettes se fait comme précédemment.

Examen des frottis. — La formule leucocytaire a été effectuée sur des frottis frais colorés au bleu de méthylène à 10 pour 500 par la méthode du professeur Sabrazès. Nous avons employé également la méthode panoptique de Giemsa.

La recherche des hématies à granulations basophiles a été pratiquée sur des frottis vieux de vingt-quatre heures, fixés pendant dix minutes par l'alcool absolu et colorés pendant dix secondes au bleu boraté.

Bleu de méthylène à 2 %	100 cm³
(solution préparée avec l'eau de fontaine)	
Borate de soude	3 gr. 50
Alcool absolu.....	VIII gouttes.

La réaction iodophile a été recherchée au moyen de la solution gommeuse iodée du professeur Sabrazès :

Iode sublimé	1 gr.
I K.....	3 gr.
Eau distillée	100 cm³

ajouter de la gomme arabique lavée autant qu'il s'en peut dissoudre.

Une goutte du liquide est placée sur une lamelle et renversée sur un frottis vieux de 24 heures. L'examen se pratique à l'objectif à immersion.

L'indice nucléaire a été calculé sur 50 polynucléaires neutrophiles.

Le temps de coagulation a été apprécié par la méthode du professeur Sabrazès et Geneuil, dérivée de celle de Wright. Elle nécessite un appareillage facile à réaliser et comprenant :

1° Une vaste boîte de Pétri dont les deux parties sont séparées par un plateau de verre;

2° Sur le plateau reposent deux chevalets supportant un thermomètre très sensible;

3° Des tubes de verre de 1 millimètre environ de diamètre préalablement lavés à l'eau et à l'alcool et desséchés.

On opère à température constante : 18° 5 obtenue en plaçant de l'eau chaude pendant l'hiver et de la glace pendant l'été dans la cuvette inférieure de l'appareil.

4° On prend des fragments de tubes capillaires de longueur de 5 centimètres environ sur lesquels on a tracé tous les deux millimètres un trait de scie. Ces tubes sont laissés pendant quelque temps dans l'appareil à la température de 18° 5.

5° Sur l'oreille du lapin préalablement dégraissée on pratique une piqûre avec un vaccinostyle. La première goutte de sang est éliminée; les deux gouttes suivantes sont aspirées dans deux fragments des tubes capillaires. On note avec un chronomètre le moment exact des prélèvements.

Les tubes sont placés sur l'appareil maintenu à température constante et toutes les 30 secondes on casse entre le pouce et l'index le tube au niveau d'un des traits de scie. Le début de la coagulation est marqué par la production d'un mince filament fibrineux qui apparaît entre les deux tronçons du tube. On note exactement ce moment.

La rétraction du caillot a été appréciée par un procédé simple. Dans une effilure de pipette on recueille une goutte de sang. On scelle les deux extrémités à la flamme. On laisse le tube dans une position verticale. La rétraction du caillot est complète quand on voit un coagulum filiforme baignant dans le sérum transudé.

Il nous a semblé illusoire de rechercher le temps de saignement, par le procédé employé par Roskam chez le lapin. Cette méthode consiste à sectionner d'un coup de lancette une des veines afférentes à la veine marginale et à aspirer

le sang avec un buvard de minute en minute. Mais les réactions vaso-motrices chez cet animal sont telles qu'il est impossible d'apprécier avec exactitude ce temps de saignement.

Les organes prélevés ont été fixés par les liquides suivants :

1° Le rein par le Carnoy-van Gehuchten ;

2° Les organes hématopoiétiques par le Zenker-Formol suivant la formule de Helly.

3° Les autres organes par le Bouin.

Les colorations ont été faites soit à l'hématéine de Dominici-Erythrosine pour l'histologie générale, soit à l'orange G-érythrosine et bleu de toluidine pour les organes hématopoiétiques.

La recherche du pigment sanguin a été pratiquée par la réaction de Perls.

La résistance globulaire a été recherchée sur le sang total obtenu par ponction cardiaque.

Le dosage du sucre a été pratiqué par la microméthode de Hagedorn et Jansen.

Principe : microdosage sur 1 dixième de cm^3 de sang par réduction en milieu alcalin du ferricyanure de K en excès connu et dosage de cet excès par iodométrie en présence de sulfate de zinc.

CHAPITRE V

EXPERIMENTATION

Nous avons opéré sur dix lapins divisés en deux séries.

La série I comprend six animaux intoxiqués chroniquement. Ils sont désignés par les numéros I, II, III, IV, V, VI.

La série II est composée de quatre lapins intoxiqués de façon aiguë. Les animaux sont désignés par les numéros VII, VIII, IX, X.

Le chlorhydrate de phénylhydrazine est en rapport avec la phénylhydrazine dans les proportions équimoléculaires suivantes : 1 gr. de Phénylhydrazine = 1 gr. 33 de chlorhydrate. Aussi suivant les cas nos solutions ont été faites à 1,33 pour cent ou 2,66 pour 100.

Les examens histologiques ont été pratiqués par M. le professeur Muratet à qui nous exprimons encore une fois nos remerciements.

SERIE I

INTOXICATION CHRONIQUE

Lapin n° I.

Avant l'intoxication : poids 2 kg. 500. Examen du sang :

Hémoglobine	90%
Globules rouges, par mm³	6.665.000
Globules blancs, par mm³	8.060
Temps de coagulation	5 minutes.
Rétraction du caillot : complète en moins de 12 h.	

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	47%
Lymphocyte et moyens mononucléaires	44%
Grands mononucléaires	3%
Grands mononucléaires à noyau lobé	2%
Eosinophiles	4%

Réaction iodophile-négative.
Indice nucléaire : 3,82.

Le 18 janvier 1934 injection sous cutanée de 1 cm³ de solution à 1,33 pour cent.

Le 20 janvier : numération.

Globules rouges, par mm³	5.239.000
Globules blancs —	6.200

Injection 1 cm³ de solution à 1,33 pour cent.

Le 22 janvier : examen du sang.

Globules rouges par mm³	3.410.000
Globules blancs —	11.160
Hémoglobine	65%

Hématies polychromatophiles nombreuses, quelques globules rouges nucléés, 1 hématie nucléée entourée de fines granulations basophiles.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	33%
Lymphocytes et moyens monos	56%

Grands mononucléaires 2%
Grands mononucléaires à noyau lobé 6%
Eosinophiles 2%
Mastzellen 1%

Réaction iodophile légèrement positive.
Indice nucléaire : 3,44.
Injection de 1 cm³ de solution à 1,33 pour cent.

Le 24 janvier : examen du sang :

Hémoglobine 70%
Globules rouges par mm³ 3.627.000
Globules blancs — 13.640

Injection de 1 cm³ de solution à 1,33 pour cent.

Le 26 janvier : examen du sang.

Hémoglobine 65%
Globules rouges par mm3 ..... 3.348.000
Globules blancs — 10.540

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles 27%
Lymphocytes et moyens monos 62%
Grands mononucléaires 4%
Grands mononucléaires à noyau lobé 4%
Eosinophiles 2%
Myélocyte neutrophile 1%

Réaction iodophile positive.
Indice nucléaire : 3,48.
Injection de 1 cm³ de solution à 1,33 pour cent.

Le 29 janvier et le 30 janvier on ne pratique pas d'injection. Les injections sont ensuite reprises à la dose de 2 cm³ le 31 janvier et de 1 cm³ les jours suivants. Malgré cela le nombre des globules rouges remonte et dépasse le chiffre de 4 millions.

Les globules blancs diminuent un peu dans leur nombre.

Le 4 février : examen du sang.

Hémoglobine 70%
Globules rouges par mm³ 4.464.000
Globules blancs — 5.580

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles 29%
Lymphocytes et moyens monos 61%
Grands mononucléaires 6%
Grands mononucléaires à noyau lobé 1%
Eosinophiles 3%

Réaction iodophile : positive.
Indice nucléaire : 3,32.

Injection de 1 cm³ de solution à 1,33 pour cent.

Les jours suivants le lapin reçoit quotidiennement 1 cm³ de solution et le nombre des globules rouges commence à décroître. Le nombre des globules blancs varie peu.

Le 9 février : examen du sang :

Hémoglobine	60%
Globules rouges par mm³	2.170.000
Globules blancs —	9.300

Hématies polychromatophiles nombreuses. Anisocytose. Poïkilocytose.

Formule leucocytaire.

Polynucléaires neutrophiles	53%
Lymphocytes et moyens monos	41%
Grands mononucléaires	3%
Grands mononucléaires à noyau lobé	2%
Eosinophiles	1%

Réaction iodophile fortement positive.

Indice nucléaire : 3,1.

Les injections sont arrêtées.

Le 10 février, alors que le nombre des globules rouges est de 2.883.000 nous examinons le sang au spectroscope et ne pouvons déceler les raies de la méthémoglobine.

Le 11 février, le poids du lapin après 20 jours d'intoxication est de 2 kg. 550 soit 50 gr. de plus qu'au début. Examen du sang :

Hémoglobine	65%
Globules rouges par mm³	3.131.000
Globules blancs —	10.540

Nombreuses hématies polychromatophiles, quelques hématies nucléées.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	43%
Lymphocytes et moyens monos	52%
Grands mononucléaires	2%
Grands mononucléaires à noyau lobé	2%
Eosinophiles	1%

Réaction iodophile positive.

Indice nucléaire : 2,18.

L'animal est laissé pendant trois mois sans injections.

Le 9 mai : poids 2 kg. 440 ; examen du sang :

Hémoglobine	90%
Globules rouges par mm³	5.766.000
Globules blancs —	6.820
Temps de coagulation	5 minutes

Rétraction du caillot complète en moins de 12 h.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	41%
Lymphocytes et moyens monos	54%
Grands mononucléaires	3%
Grands mononucléaires à noyau lobé	1%
Eosinophiles	1%

Réaction iodophile légèrement positive.

Indice nucléaire : 2,86.

Le lapin est sacrifié. A l'autopsie on note seulement des vésicules parasitaires de cysticercus pisiformis dans le péritoine.

Examen histologique des organes prélevés :

Reins : Les glomérules remplissent presque complètement la cavité de la capsule de Bowmann, les vaisseaux sont congestionnés. L'épithélium des tubes contournés est un peu exhubérant; les cavités sont virtuelles ou très diminuées. L'ensemble présente un aspect d'adénome. Il n'existe pas de sclérose.

Le cœur, les capsules surrénales, le foie, le poumon sont normaux.

La moelle osseuse est en activité et ressemble à la moelle osseuse d'un lapin jeune.

La rate présente une pulpe blanche hyperplasiée et une hyperplasie du système réticulo-endothélial. Il existe une grande quantité de pigment intra et extracellulaire présentant une réaction de Perls positive.

Lapin n° II.

Avant l'intoxication, poids 2 kg. 680. Examen du sang :

Hémoglobine	90%
Globules rouges par mm³	5.399.400
Globules blancs —	9.920
Temps de coagulation	6 minutes

Rétraction du caillot complète en moins de 12 h.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	51%
Lymphocytes et moyens monos	41%
Grands mononucléaires	4%
Grands mononucléaires à noyau lobé	2%
Eosinophiles	2%

Réaction iodophile légèrement positive.

Indice nucléaire : 3,20.

Le 18 janvier injection de 2 cmc. de solution à 1,33 pour cent.

Le 20 janvier : examen du sang.

Hémoglobine	70%
Globules rouges par mm³	3.800.600
Blobules blancs —	16.120

Injections de 2 cmc. de la solution à 1.33 pour cent.

Le 22 janvier : examen du sang :

Hémoglobine	65%
Globules rouges par mm³	2.994.600
Globules blancs —	9.300

Hématies polychromatophiles, Anisocytose, Poïkilocytose.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	32%
Lymphocytes et moyens monos	58%
Grands mononucléaires	5%
Grands mononucléaires à noyaux lobés	1%
Eosinophiles	3%
Mastzellen	1%

Réaction iodophile positive.
Indice nucléaire : 3,54.
Injection de 2 cmc. de la solution à 1,33 pour cent.

Le 24 janvier : examen du sang.

Hémoglobine	60%
Globules rouges par mm³	2.728.000
Globules blancs —	8.060

Injection de 2 cmc. de la solution à 1,33 pour cent.

Le 26 janvier : examen du sang.

Hémoglobine	60%
Globules rouges par mm³	2.858.200
Globules blancs —	13.640

Hématies polychromatophiles nombreuses. Hématies nucléées.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	39%
Lymphocytes et moyens monos	51%
Grands mononucléaires	4%
Mononucléaires à noyau lobé	5%
Eosinophiles	1%

Réaction iodophile positive.
Indice nucléaire : 3,28.
Injection de 2 cmc. de la solution à 1,33 pour cent.

Le 29 janvier et 30 janvier on interrompt les injections. Celles-ci sont ensuite reprises à la dose de 2 cmc. les jours suivants.

Le nombre des globules rouges s'élève pendant cette période pour atteindre un maximum le 4 février. Les globules blancs sont stabilisés au taux moyen de 6.000.

Le 4 février : examen du sang.

Hémoglobine	70%
Globules rouges par mm³	4.712.000
Globules blancs —	5.580

Présence de quelques hématies polychromatophiles, rares hématies nucléées.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	40%
Lymphocytes et moyens monos	55%
Grands mononucléaires	1%
Grands mononucléaires à noyau lobé	2%
Eosinophiles	2%

Réaction iodophile positive.

Indice nucléaire : 3,18.

Les jours suivants l'animal reçoit une dose quotidienne de 2 cmc. de solution. Le nombre des globules rouges décroît. Celui des globules blancs s'élève légèrement.

Le 9 février : examen du sang.

Hémoglobine	60%
Globules rouges par mm³	1.860.000
Globules blancs —	13.020

Présence d'hématies polychromatophiles, de globules rouges nucléés, et d'hématies à restes nucléaires.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	61%
Lymphocytes et moyens monos	34%
Grands mononucléaires	1%
Grands mononucléaires à noyau lobé	3%
Eosinophiles	1%

Réaction iodophile positive.

Indice nucléaire : 2,96.

Les injections sont arrêtées.

Le 10 février, l'examen spectroscopique du sang est pratiqué et nous ne décelons pas de méthémoglobine.

Le 11 février le poids du lapin est de 2 kg. 590. Examen du sang.

Hémoglobine	70%
Globules rouges par mm³	3.007.000
Globules blancs —	10.540

Présence d'hématies polychromatophiles et d'hématies nucléées.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	43%
Lymphocytes et moyens monos	46%
Grands mononucléaires	5%
Grands mononucléaires à noyau lobé	4%
Eosinophiles	1%
Mastzellen	1%

Réaction iodophile positive.

Indice nucléaire : 3,22.

L'animal est laissé au repos pendant 3 mois.

Le 9 mai : poids 2 kg. 660. Examen du sang.

Hémoglobine	90%
Globules rouges par mm³	5.790.800
Globules blancs —	7.440
Temps de coagulation	4 minutes
Rétraction du caillot complète en moins de 12 h.	

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	42%
Lymphocytes et moyens monos	54%
Grands mononucléaires	2%
Grands mononucléaires à noyau lobé	1%
Eosinophiles	1%

Réaction iodophile légèrement positive.

Indice nucléaire : 3,24.

Le lapin est sacrifié; à l'autopsie nous remarquons que le foie est légèrement parasité.

Examen histologique des organes prélevés :

Reins : Les glomérules remplissent la cavité de Bowmann comme chez l'animal précédent. Le reste est normal.

Le cœur, les capsules surénales, le foie sont normaux.

Le poumon présente un léger œdème et un nodule lymphoïde péribronchique.

Rate : La pulpe blanche est hyperplasiée et présente de nombreux centres germinatifs clairs. La pulpe rouge dans les cordons de Bilroth contient des cellules pigmentaires. On trouve en outre des myélocytes neutrophiles et éosinophiles, quelques mégacaryocytes, de grandes cellules mononucléées hématomacrophages, des plasmazellen, des polynucléaires neutrophiles. Les cellules réticulo-endothéliales sont hyperplasiées. On note des cordons conjonctifs assez importants. Il existe du pigment hématique intra ou extra-cellulaire en assez grande importance. La réaction de Perls est positive.

Lapin n° III.

Avant l'intoxication, Poids 2 kg. 350 : Examen du sang.

Hémoglobine	85%
Globules rouges par mm³	5.022.000
Globules blancs —	12.400
Temps de coagulation	5 minutes
Rétraction du caillot complète en moins de 12 h.	

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	39%
Lymphocytes et moyens monos	62%
Grands mononucléaires	2%
Grands mononucléaires à noyau lobé	2%
Eosinophiles	1%
Mastzellen	1%

Réaction iodophile légèrement positive.
Indice nucléaire : 3,56.

Le 27 novembre 1933 le lapin reçoit une injection sous-cutanée de 1 cc. de solution à 1,33 pour cent de chlorhydrate de phénylhydrazine. Cette dose est répétée régulièrement tous les deux jours pendant deux mois environ.

Le 7 décembre 1933 : examen du sang.

Hémoglobine	70%
Globules rouges par mm³	2.108.000
Globules blancs —	10.540

Présence d'hématies nucléées.

Temps de coagulation	6 minutes

Rétraction du caillot complète en moins de 12 h.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	35%
Lymphocytes et moyens monos	48%
Grands mononucléaires	3%
Grands mononucléaires à noyau lobé	7%
Eosinophiles	5%
Mastzellen	1%
Myelocytes neutrophiles	1%

Réaction iodophile positive.
Indice nucléaire : 3,30.

Le 13 janvier 1934 : examen du sang.

Hémoglobine	65%
Globules rouges	3.813.000
Globules blancs	9.300

Hématies nucléées et polychromatophiles.

Temps de coagulation	5 minutes

Rétraction du caillot complète en moins de 12 heures.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophyles	47%
Lymphocytes et moyens monos	40%
Grands mononucléaires	5%
Grands mononucléaires à noyau lobé	6%
Eosinophiles	2%

Réaction iodophile positive.
Indice nucléaire : 3,46.

Le 22 janvier : examen du sang.

Hémoglobine	65%
Globules rouges par mm³	3.100.000
Globules blancs —	8.060

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	57%
Lymphocytes et moyens monos	31%
Grands mononucléaires	5%
Grands mononucléaires à noyau lobé	2%
Eosinophiles	5%

Réaction iodophile positive.
Indice nucléaire : 3,64.
L'injection de phénylhydrazine n'est pas effectuée.

Le 23 janvier, poids 2 kg. 440 . Examen du sang.

Hémoglobine	65%
Globules rouges par mm3	3.224.000
Globules blancs —	8.680
Résistance globulaire : Hémolyse initiale	5
Hémolyse totale	4
Temps de coagulation	6 minutes

Rétraction du caillot complète en moins de 12 h.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	47%
Lymphocytes et moyens monos	44%
Grands mononucléaires	4%
Grands mononucléaires à noyau lobé	3%
Eosinophiles	2%

Réaction iodophile fortement positive.
Indice nucléaire : 3,66.
Le lapin est sacrifié. A l'autopsie on note que l'animal est très gras.

Examen histologique des organes prélevés :

Reins : les glomérules sont volumineux, congestionnés. Ils remplissent toute la cavité de Bowmann. Les tubes contournés présentent une dégénérescence granuleuse de quelques cellules. Le tissu interstitiel est congestionné.

Le foie. Il existe une dégénérescence granuleuse et vacuolaire des cellules. Il n'y a pas de sclérose ni de pigmentation anormale.

Le cœur montre une dégénérescence graisseuse et une congestion vasculaire.

Le poumon présente un léger œdème et de l'emphysème.

Les capsules surrénales sont normales.

Lapin n° IV.

Avant l'intoxication. Poids 2 kg. 350; examen du sang.

Hémoglobine	85%
Globules rouges par mm³	4.898.000
Globules blancs —	10.540
Temps de coagulation	6 minutes

Rétraction du caillot complète en moins de 12 h.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	36%
Lymphocytes et moyens monos	58%
Grands mononucléaires	4%
Grands mononucléaires à noyau lobé	1%
Eosinophiles	1%

Réaction iodophile légèrement positive.
Indice nucléaire : 3,72.

Le 28 novembre 1933 le lapin reçoit sous la peau 1 cmc. d'une solution à 1,33 pour cent de chlorhydrate de phénylhydrazine. Cette quantité du produit est administrée régulièrement tous les deux jours pendant deux mois environ.

Le 8 décembre 1933 : examen du sang.

Hémoglobine	70%
Globules rouges par mm³	2.325.000
Globules blancs —	10.540
Hématies polychromatophiles.	
Temps de coagulation	5 minutes
Rétraction du caillot complète avant 12 h.	

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	41%
Lymphocytes et moyens monos	48%
Grands mononucléaires	5%
Grands mononucléaires à noyau lobé	2%
Esinophiles	3%
Mastzellen	1%

Réaction iodophile positive.
Indice nucléaire : 3,48.

Le 13 janvier 1934 : examen du sang.

Hémoglobine	70%
Globules rouges par mm³	3.837.000
Globules blancs —	9.610
Polychromatophilie-anisocytose.	
Temps de coagulation	5 minutes
Rétraction du caillot complète en moins de 12 h.	

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	46%
Lymphocytes et moyens monos	45%
Grands mononucléaires	3%
Grands mononucléaires à noyau lobé	3%
Eosinophiles	2%
Mastzellen	1%

Réaction iodophile positive.
Indice nucléaire : 3,5

Le 22 janvier : examen du sang.

Hémoglobine	65%
Globules rouges par mm³	3.472.000
Globules blancs —	9.300

Polychromatophilie.
Temps de coagulation : 5 minutes.
Rétraction du caillot complète en moins de 12 heures.
Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	42%
Lymphocytes et moyens monos	44%
Grands mononucléaires	5%
Grands mononucléaires à noyau lobé	3%
Eosinophiles	6%

Réaction iodophile positive.
Indice nucléaire : 3,80.
L'injection de chlorhydrate de phénylhydrazine n'est pas effectuée.

Le 23 janvier. Poids 2 kg. 440. examen du sang.

Hémoglobine	65%
Globules rouges par mm³	3.503.000
Globules blancs —	9.300

Polychromatophilie.
Résistance globulaire : hémolyse initiale .. 4,5
hémolyse totale 3,5
Temps de coagulation : 5 minutes.
Rétraction du caillot complète avant 12 heures.
Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	55%
Lymphocytes et moyens monos	41%
Grands mononucléaires	2%
Grands mononucléaires à noyau lobé	1%
Fosinophiles	1%

Réaction iodophile fortement positive.
Indice nucléaire : 3,6.
Le lapin est sacrifié.

Examen histologique des organes prélevés :

Rein : on note des lésions congestives intenses. Il existe une dégénérescence granuleuse des cellules des tubes contournés, et la présence de cylindres granuleux.

Foie : une sclérose se manifeste dans la région périportale, mais elle semble être d'origine parasitaire (coccidiose). Les cellules présentent une dégénérescence granuleuse et vacuolaire.

Les capsules surrénales et le cœur sont normaux.

Le poumon manifeste un léger œdème avec emphysème.

La moelle osseuse est riche en vésicules graisseuses, pauvre en

cellules. Des territoires étendus sont uniquement constitués par des cellules graisseuses avec quelques cordons conjonctifs et quelques vaisseaux. En d'autres points l'aspect cytologique est normal. On trouve peu de mégacaryocytes, peu de pigment libre.

Lapin n° V.

Avant l'intoxication : poids 2 kg. 480. Examen du sang.

Hémoglobine	85%
Globules rouges par mm³	4.960.000
Globules blancs —	8.680

Temps de coagulation : 5 minutes.
Rétraction du caillot complète avant 12 heures.
Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	42%
Lymphocytes et moyens monos	50%
Grands mononucléaires	5%
Grands mononucléaires à noyau lobé	1%
Eosinophiles	2%

Réaction iodophile légèrement positive.
Indice nucléaire : 2,78.

Le 28 novembre 1933 le lapin reçoit une injection sous-cutanée de 2 cmc. de la solution à 1,33 pour cent de chlorhydrate de phénylhydrazine. Cette dose est régulièrement répétée tous les deux jours pendant deux mois environ.

Le 8 décembre 1933 : examen du sang

Hémoglobine	65%
Globules rouges par mm³	1.147.000
Globules blancs —	8.060

Polychromatophilie, anisocytose, poïkilocytose.
Temps de coagulation :
Rétraction du caillot complète en moins de 12 heures.
Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	44%
Lymphocytes et moyens mononucléaires	46%
Grands mononucléaires	2%
Grands mononucléaires à noyau lobé	2%
Eosinophiles	1%
Mastzellen	2%
Myélocytes neutrophiles	3%

Réaction iodophile positive.
Indice nucléaire : 2,9.

Le 13 janvier 1934 : examen du sang :

Hémoglobine	70%
Globules rouges par mm³	3.379.000
Globules blancs —	9.920

Polychromatophilie.
Temps de coagulation : 5 minutes.
Rétraction du caillot complète en moins de 12 heures.
Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	50%
Lymphocytes et moyens monos	41%
Grands mononucléaires	3%
Grands mononucléaires à noyau lobé	2%
Eosinophiles	3%
Mastzellen	1%

Réaction iodophile positive.
Indice nucléaire : 3,14.

Le 22 janvier 1934 : examen du sang.

Hémoglobine	65%
Globules rouges par mm³	3.162.000
Globules blancs —	7.440

Polychromatophilie.
Temps de coagulation.
Rétraction du caillot complète en moins de 12 heures.
Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	55%
Lymphocytes et moyens monos	31%
Grands mononucléaires	4%
Grands mononucléaires à noyau lobé	3%
Eosinophiles	5%
Mastzellen	1%

Réaction iodophile positive.
Indice nucléaire : 3.
L'injection de phénylhydrazine n'est pas renouvelée.

Le 23 janvier, poids 2 kg. 810: examen du sang.

Hémoglobine	65%
Globules rouges par mm³	2.914.000
Globules blancs —	7.740

Polychromatophilie.
Résistance globulaire : hémolyse initiale .. 5
hémolyse totale 4
Temps de coagulation : 5 minutes.
Rétraction du caillot complète en moins de 12 heures.
Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	57%
Lymphocytes et moyens monos	34%
Grands mononucléaires	4%
Grands mononucléaires à noyau lobé	1%
Eosinophiles	2%
Mastzellen	1%
Myélocyte neutrophile	1%

Réaction iodophile fortement positive.

Indice nucléaire : 3,26.

L'animal est sacrifié; à l'autopsie nous notons une teinte jaune, à reflets verdâtres des muscles. Le foie est légèrement parasite.

Examen histologïque des organes prélevés :

Rein : Les vaisseaux interstitiels sont congestionnés. Il existe une dégénérescence granuleuse des tubes contournés. Ceux-ci contiennent du pigment ocre. En pratiquant la réaction de Perls ce pigment parait bleu.

Foie : Les cellules présentent une dégénérescence granuleuse et vacuolaire. On ne remarque ni sclérose ni pigmentation anormale.

Les capsules surrénales et le cœur sont normaux.

Le poumon est marqué par un léger emphysème avec œdème.

La rate est normale. Les sinus sont un peu distendus.

La moelle osseuse est normale et active.

Lapin n° VI.

Avant l'intoxication. Poids 2 kg. 50, examen du sang.

Hémoglobine	85 %
Globules rouges par mm³	5.332.000
Globules blancs —	13.020

Quelques hématies nuclées.

Temps de coagulation, 5 minutes.

Rétraction du caillot complète en moins de douze heures.

Formule leucocytaire

Polynucléaires neutrophiles.....	38 %
Lymphocytes et moyens monos	55 —
Grands mononucléaires	2 —
Grands mononucléaires à noyau lobé....	3 —
Eosinophiles.....	2 —

Réaction iodophile légèrement positive.

Indice nucléaire : 3,8.

Le 28 novembre 1933 l'animal subit l'injection de 2 cm³ d'une solution à 1,33 % de chlorhydrate de phénylhydrazine. Cette dose est répétée tous les deux jours pendant deux mois environ.

Le 8 décembre : examen du sang :

Hémoglobine	65 %
Globules rouges par mm³	2.356.000
Globules blancs —	10.540

Présence d'hématies nucléées.

Temps de coagulation, 6 minutes.

Rétraction du caillot complète en moins de douze heures.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	44 %
Lymphocytes et moyens mononucléaires.	50 %
Grands mononucléaires	2 %
Grands mononucléaires à noyau lobé	1 %
Éosinophiles	3 %

Réaction iodophile positive.
Indice nucléaire : 3,74.

Le 13 janvier 1934 : examen du sang.

Hémoglobine	65 %
Globules rouges par mm³	3.100.00
Globules blancs —	7.440

Polychromatophilie.
Temps de coagulation : 4 minutes 30 secondes.
Rétraction du caillot complète en moins de 12 heures.
Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	46 %
Lymphocytes et moyens monos	42 %
Grands mononucléaires	5 %
Grands mononucléaires à noyau lobé	4 %
Éosinophiles	1 %
Mastzellen	2 %

Réaction iodophile positive.
Indice nucléaire : 3,55.

Le 22 janvier : examen du sang.

Hémoglobine	65 %
Globules rouges par mm³	2.945.000
Globules blancs —	8.680

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	51 %
Lymphocytes et moyens monos	41 %
Grands mononucléaires	3 %
Grands mononucléaires à noyau lobé	2 %
Eosinophiles	3 %

Réaction iodophile fortement positive.
Indice nucléaire : 3,7.
Le lapin ne reçoit pas son injection habituelle.

Le 23 janvier. Poids 2 kg. 600. Examen du sang.

Hémoglobine	65 %
Globules rouges par mm³	2.790.000
Globules blancs —	8.680

Polychromatophilie.
Résistance globulaire : hémolyse initiale : 5
Hémolyse totale : 4.

Temps de coagulation : 6 minutes.

Rétraction du caillot complète en moins de douze heures.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles.....	63 %
Lymphocytes et moyens monos	30 %
Grands mononucléaires	2 %
Grands mononucléaires à noyau lobé ..	4 %
Eosinophiles.....	1 %

Réaction iodophile fortement positive.

Indice nucléaire : 3,36.

L'animal est sacrifié, à l'autopsie nous notons que le foie est légèrement parasité.

Examen histologique des organes prélevés :

Le rein présente une néphrite épithéliale. On voit des cylindres granuleux. Les vaisseaux interstitiels sont congestionnés.

Il n'existe pas de pigmentation anormale.

Foie : Les cellules subissent une dégénérescence granuleuse et une vacuolisation. Une dégénérescence graisseuse discrète existe par endroits. Une légère sclérose existe autour des espaces portes.

Le poumon est congestionné et œdémateux. On remarque un nodule lymphoïde péribronchique.

Les capsules surrénales et le pancréas sont normaux.

Rate : La capsule est épaissie; les cloisons conjonctives sont particulièrement développées. L'aspect cytologique paraît normal. Le système réticulo-endothélial est un peu hyperplasié. Il existe peu de pigment.

La moelle osseuse est active, assez riche en mégacaryocytes. Elle ressemble à une moelle osseuse de lapin jeune. Elle présente de grandes cellules hématomacrophages contenant les unes des globules rouges, les autres du pigment ocre sous forme de grains plus ou moins volumineux, d'origine hématique et donnant une réaction de Perls positive.

SERIE II

INTOXICATION AIGUE

Lapin n° VII.

Avant l'intoxication. Poids 2 kg. 100. Examen du sang.

Hémoglobine : Tallqvist	85 %
Gowers-Sahli	82 %
Globules rouges par mm³	5.456.000
Globules blancs —	6.820
Plaquettes sanguines par mm³	290.804
Hématies granulo-réticulo-filamenteuses	2,8 %

Résistance globulaire : Hémolyse initiale : 4,5.
Hémolyse totale : 3,5.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles.....	43 %
Lymphocytes et moyens monos	57 %
Grands mononucléaires	2 %
Grands mononucléaires à noyau lobé ...	2 %
Eosinophiles.....	6 %

Réaction iodophile légèrement positive.
Indice nucléaire : 2,98.
Prise de sang pour mesure de la glycémie :
Taux du sucre dans le sang : 1 gr. 15 par litre . On pratique l'injection de 5 cm³ d'une solution à 2,66 % de chlorhydrate de phénylhydrazine.
Une demi-heure après l'injection : prise de sang.
Celui-ci est légèrement noir :
Taux du sucre dans le sang : 1 gr. 03 par litre.

Le 14 juin : examen du sang (le lendemain).
Hémoglobine (la coloration brune du sang empêche le dosage.)

Globules rouges par mm³	3.410.000
Globules blancs par mm³	7.440
Plaquettes sanguines par mm3.....	181.071

Hématies granulo-réticulo-filamenteuses : 3,5 %.
Glycémie (24 h. après l'injection) : 1 gr. 70 par litre.

Le 15 juin : examen du sang :

Hémoglobine (ne peut être évaluée)	
Globules rouges par mm³	3.100.000
Globules blancs —	14.240
Plaquettes sanguines	437.100

Hématies granulo-réticulo-figamenteuses : 5 %.
Glycémie (48 h. après l'injection) : 1 gr. 36 par litre.

Le 16 juin : examen du sang.

Hémoglobine (ne peut être évaluée).	
Globules rouges par mm³	2.418.000
Globules blancs —	11.780
Plaquettes sanguines par mm³.....	539.942

Hématies granulo-réticulo-filamenteuses : 11,8 %.
Glycémie (72 h. après l'injection) : 1 gr. 38 par litre.
Formule leucocytaire :

Polynycléaires neutrophiles.....	44 %
Lymphocytes et moyens monos	44 %
Grands mononucléaires	4 %
Grands mononucléaires à noyau lobé ...	4 %
Eosinophiles.....	3 %
Mastzellen	1 %

Réaction iodophile positive.
Indice nucléaire : 2,82.

Le 18 juin : examen du sang.
Hémoglobine : Tallqvist : 35 %.
Gowers Sahhi : 30 %.

Globules rouges par mm³	1.798.000
Globules blancs —	13.020
Plaquettes sanguines par mm³.....	395.560

Hématies granulo-réticulo-filamenteuses : 22 %.
Résistance globulaire : Hémolyse initiale : 4,5
Hémolyse totale : 3,5

Le 19 juin : examen du sang.

Hémoglobine : Tallqvist	45 %
Gowers-Sahli	40 %
Globules rouges par mm³	2.201.000
Globules blancs —	5.580

Plaquettes sanguines n'ont pas été comptées.
Hématies granulo-réticulo-filamenteuses : 35 %.

Le 21 juin : examen du sang.

Hémoglobine : Tallqvist	45 %
Gowers-Sohli	40 %

Globules rouges par mm³ 2.201.000
Globules blancs — 5.580
Plaquettes sanguines (n'ont pas été comptées).
Hématies granulo-réticulo-filamenteuses : 35 %.

Le 21 juin : examen du sang.
Hémoglobine : Tallqvist ..... 50 %
Gowers-Sahli ..... 40 %
Globules rouges par mm³ 3.410.000
Globules blancs — 4.340
Plaquettes sanguines par mm³ 289.509
Hématies granulo-réticulo-filamenteuses : 24 %.

Le 26 juin : examen du sang.
Hémoglobine : Tallqvist ..... 75 %
Gowers-Sahli ..... 65 %
Globules rouges par mm³ 4.836.000
Globules blancs — 3.100
Plaquettes sanguines par mm³ 442.000
Hématies granulo-réticulo-filamenteuses : 2,9 %.
Formule leucocytaire :
Polynucléaires neutrophiles..... 45 %
Lymphocytes et moyens monos ... 44 %
Grands mononucléaires ..... 6 %
Grands mononucléaires à noyau lobé ... 3 %
Eosinophiles..... 1 %
Mastzellen ..... 1 %
Réaction iodophile positive.
Indice nucléaire : 3,16.
Prise de sang pour recherche de la glycémie.
Taux du sucre dans le sang : 1 gr. 26 par litre.
Injection de 4 cm³ de solution à 2,66 % de phénylhydrazine.

Le 27 juin : examen du sang.
Hémoglobine (le sang brun empêche d'évaluer l'hémoglobine).
Globules rouges par mm³ 3.472.000
Globules blancs — 6.200
Plaquettes sanguines par mm³ 562.304
Hématies granulo-réticulo-filamenteuses : rares.
Glycémie : 1 gr. 51 par litre.

Le 28 juin : examen du sang.
Hémoglobine (ne peut être évaluée à cause de la couleur brune du sang).
Globules rouges.
Globules blancs.
Hématies granulo-réticulo-filamenteuses : rares.

Glycémie : 1 gr. 42 par litre.
Injection de 5 cm³ de la solution à 2,66 %.

Le 29 juin : examen du sang.
Poids : 1 kg. 780.

Hémoglobine (liséré plasmatique au Tallqvist).	
Globules rouges par mm³	1.581.000
Elobules blancs —	6.820
Plaquettes sanguines par mm³	570.741

Glycémie : 1 gr. 02 par litre.
Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles.....	69%
Lymphocytes et moyens mononucléaires .	26%
Grands mononucléaires	1%
Grands mononucléaires à noyau lobé	2%
Eosinophiles	1%
Mastzellen	1%

Réaction iodophile : positive.
Index nucléaire : 2, 86.
Le sang est de couleur brun chocolat.

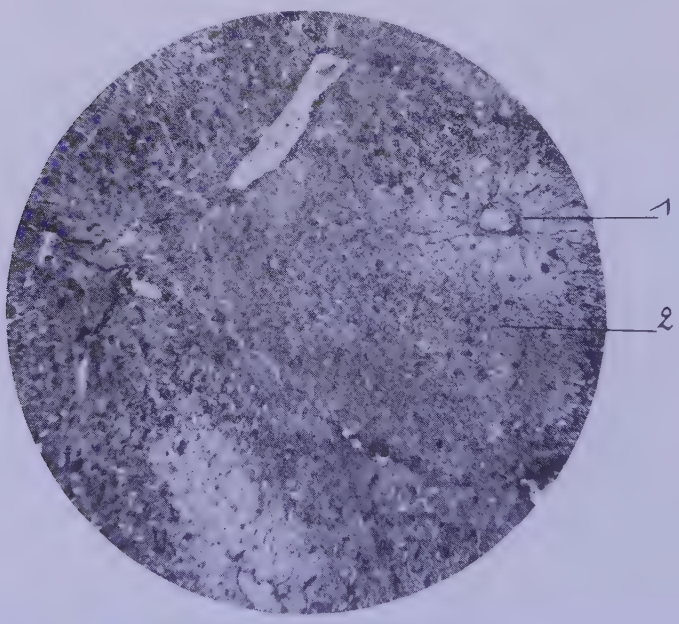

Fig. 1. Lapin VII. — Microphotographie au faible grossissement d'un foie en dégénérescence graisseuse.
1° Cellules fortement dégénérées groupées autour de la veine centro-lobulaire.
2° Cellules moins dégénérées de la périphérie du lobule.

L'examen spectroscopique fait sur un échantillon vieux de deux jours de ce sang montre la présence de méthémoglobine. d'oxyhémoglobine et d'hématine en solution aclaine

Cet examen a été pratiqué par M. Basset, Pharmacien en chef à l'hôpital des Enfants.

Le lapin est sacrifié à la période agonique; à l'autopsie nous voyons que le foie a une teinte chamoisée. La vessie est en rétention, La ponction de cet organe nous donne une urine rougeâtre présentant une réaction de Kastle-Meyer positive.

Examen histologique des organes préleves :

Les reins : Ils présentent une dégénérescence granuleuse des épithéliums tubulaires. Il n'existe pas de cylindres, il n'y a pas de congestion. On ne remarque pas de pigmentation.

Le foie : montre une dégénérescence graisseuse d'une allure particulière, localisée principalement autour de la veine centralobulaire sur une hauteur égale au tiers environ du rayon du lobule. (fig. 1)

Dans cette zone les cellules sont absolument claires, bourrées de petites granulations graisseuses. Le noyau est plus ou moins altéré,

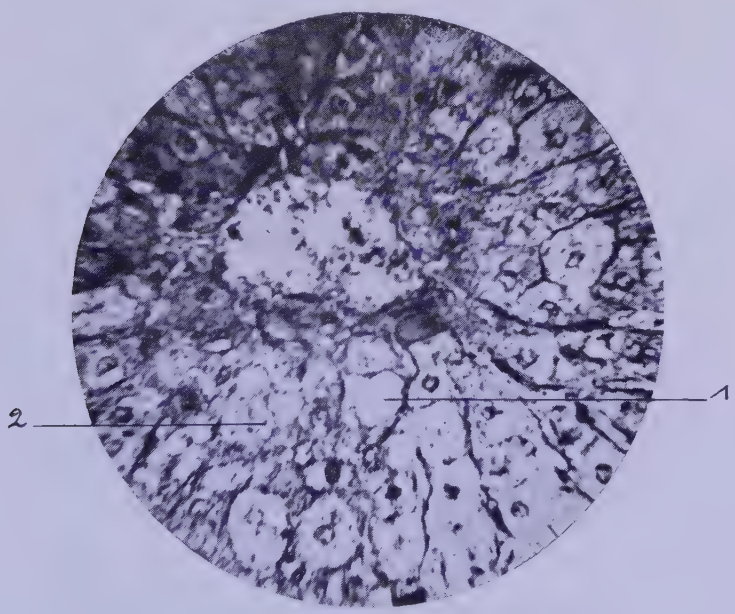

Fig. 2. Lapin VII. — Microphotographie au fort grossissement des lésions représentées dans la figure 1.
1° Cellule complètement dégénérée.
2° Cellule renfermant des granulations graisseuses.

parfois réduit à une simple membrane limitant un espace clair ponctué de quelques grains de chromatine, parfois plus ou moins fragmenté caryolisé, réduit à une fine poussière (fig. 2).

Dans la zone périphérique on note des lésions cellulaires moins profondes, se bornant à quelques petites vésicules graisseuses dans les cellules hépatiques.

Le cœur, les capsules surrénales, les poumons sont normaux.

La moelle osseuse est active. avec des phénomènes érythroblastiques et leucoblastiques; myéloblastes, érythrophagie. Très nombreux mégacaryocytes. On note une sidérose donnant une réaction de Perls positive.

La rate est moyennement active. Dans les cordons de Bilroth on trouve des myélocytes neutrophiles ou éosinophiles, quelques mégacaryocytes, des mégaloblastes, des normoblastes, des cellules mononuclées hématomacrophages, des plasmazellen, des polynucléaires neutrophiles. Elle contient une grande quantité de pigment ocre donnant une réaction de Perls positive.

Lapin n° VIII :

Avant l'intoxication : Poids 2 kg. 650. Examen du sang :

Hémoglobine : Tallqvist	85%
Hémoglobine : Gowers-Sahli	82%
Globules rouges	6.107.000 par mm³
Globules blancs	7.440 par mm³
Plaquettes sanguines	120.340 par mm³

Hématies granulo-reticulo-filamenteuses : 2, 5%.
Présence d'hématies nucléées.
Temps de coagulation : 4 minutes.
Rétraction du caillot complète en moins de 12 heures.
Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles.....	45%
Lymphocytes et moyens monos	46%
Grands mononucléaires	2%
Grands mononucléaires à noyau lobé	2%
Eosinophiles	4%
Mastzellen	1%

Réaction iodophile légèrement positive.
Indice nucléaire : 3, 52.
Taux du sucre : 1 gr. 31.
Injection 5 cm³ de la solution à 2, 66 %.

Le 8 juin : examen du sang (le lendemain).
Hémoglobine (non dosable à cause de la coloration brune du sang

Globules rouges	4.154.000 par mm³
Globules blancs	14.880 par mm³
Plaquettes sanguines	194.407 par mm³
Hématies granulo-reticulo filamenteuses :	3.18%

Polychromatophilie-hématies nucléées.
Temps de coagulation : 4 minutes.
Rétraction du caillot complète en moins de 12 heures.
Examen spectroscopique du sang : absence de méthémoglobine.
Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	25%
Lymphocytes et moyens monos	65%
Grands mononucléaires	7%
Grands mononucléaires à noyau lobé	2%
Eosinophiles	1%

Réaction iodophile positive.
Indice nucléaire : 3, 10.
Taux du sucre (24 h. après l'injection) : 2 gr. 04.

Le 9 juin : examen du sang.

Hémoglobine	(ne peut être dosée)
Globules rouges	2.170.000 par mm³
Globules blancs	10.540 par mm³
Plaquettes sanguines	304.885 par mm³

Hématies granulo-réticulo-filamenteuses : 3, 5%.
Taux du sucre (48 h. après l'injection) : 1 gr. 27.
L'animal émet des urines ressemblant à du sang pur.

Le 10 juin : Taux du sucre (72 h. après l'injection) : 1 gr. 66.

Le 11 juin : Examen du sang.

Hémoglobine	(ne peut être dosée).
Globules rouges	1.085.000 par mm³
Globules blancs	7.440 par mm³
Plaquettes sanguines	61.736 par mm³
Hématies granulo-réticulo-filamenteuses	5.4%

Temps de coagulation : 3 minutes 30 secondes.
Rétraction du caillot complète en moins de 12 heures.
Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	57%
Lymphocytes et moyens monos	34%
Grands mononucléaires	1%
Grands mononucléaires à noyau lobé	5%
Eosinophiles	2%
Mastzellen	1%

Réaction iodophile positive.
Indice nucléaire : 2, 86.
L'animal meurt à 22 h. 30 après quelques convulsions.
A l'autopsie nous notons que le foie présente une couleur brun verdâtre.

Examen histologique des organes prélevés :

Foie : Macroscopiquement les coupes ressemblent à des coupes de foie muscade formées de travées alternativement claires et foncées.

Microscopiquement les lésions sont plus étendues que dans le foie de l'animal précédent.

La dégénérescence graisseuse toujours du type centro-lobulaire s'étend sur une hauteur égale à la moitié du rayon du lobule. Dans cette zone les cellules sont absolument claires, remplies de petites

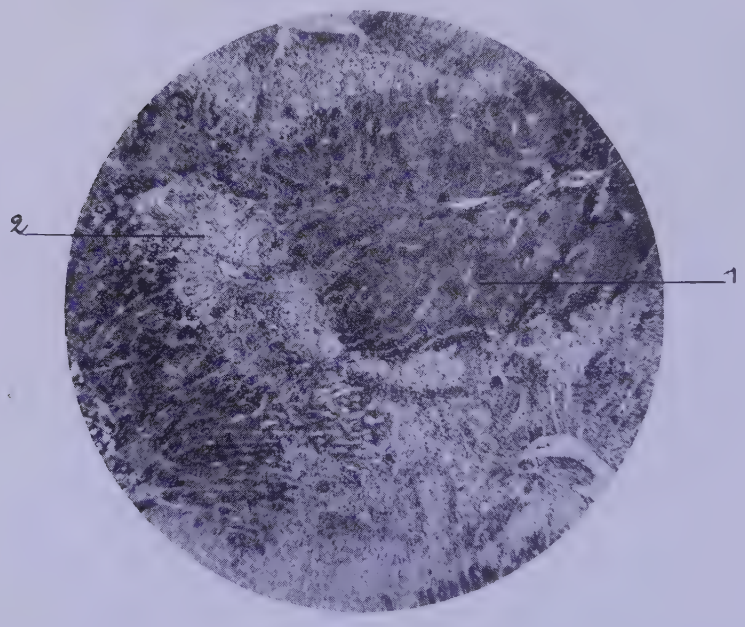

Fig. 3. Lapin VIII. — Microphotographie au faible grossissement d'un foie en dégénérescence graisseuse.
1° Cellules fortement dégénérées de la région centrolobulaire.
2° Cellules moins dégénérées de la périphérie du lobule.

vésicules graisseuses. Parfois ces vésicules ont même disparu. Le noyau présente des degrés d'altération variables.

Tantôt il est réduit à une membrane limitant un espace clair avec quelques granulations de chromatine, tantôt il est caryolisé, fragmenté, en poussière.

Vers la périphérie du lobule les lésions de dégénérescence sont plus discrètes, réduites à de fines granulations autour des espaces portes.

Dans cette région on trouve du pigment d'origine hématique présentant une réaction de Perls.

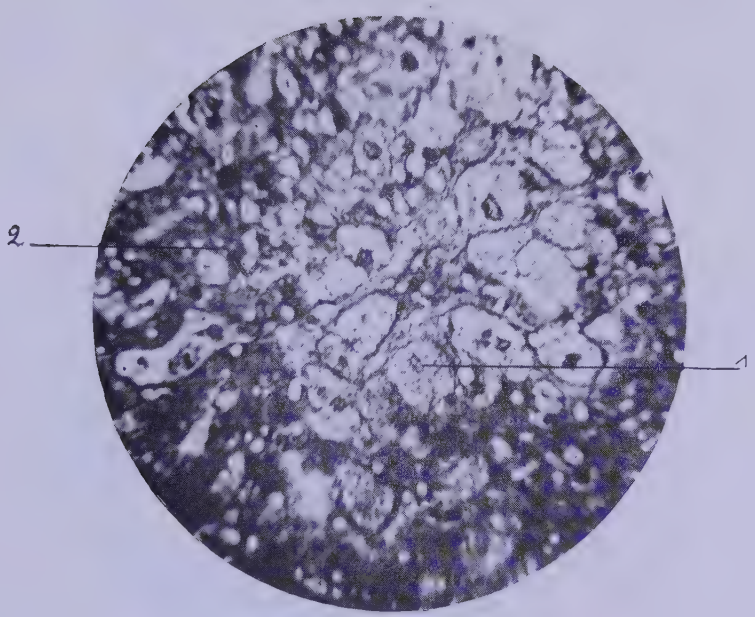

Fig. 4. Lapin VIII. — Microphotographie au fort grossissement des lésions représentées dans la figure 3.
1° Cellule remplie des granulations graisseuses.
2° Cellule dont la dégénérescenc graisseuse est moins prononcée.

On note une légère réaction fibreuse autour des espaces portes.

Reins : Les glomérules sont volumineux. Les lésions cellulaires des tubes contournés sont caractérisées par une dégénérescence granuleuse. On est frappé par la très grande quantité de cylindres hématiques, granuleux et hyalins dans toute la hauteur du système urinifère, s'étendant depuis les tubes contournés jusqu'au niveau des tubes droits de Bellini. (fig. 5)

Le poumon est congestionné et la plèvre épaissie.

Le cœur est normal.

Les capsules surrénales présentent une dégénérescence graisseuse complète de tout l'organe plus accentuée à la périphérie dans la zone fasciculée dont les faisceaux cellulaires sont séparés par des rangées de globules rouges. Dans cette zone les cellules sont absolument claires, bourrées de granulations graisseuses. Leur noyau a subi des lésions de karyolyse concomitantes. Tout se passe ici comme dans le foie.

La moelle osseuse contient une quantité de graisse à peu près normale. On note de nombreux mégacaryocytes, des phénomènes leucoblastiques et érythroblastiques, myeloblastes, quelques mégalo

blastes en karyokinèse, normablastes. Il existe de l'érythrophagie et de la sidérose avec réaction de Perls positive.

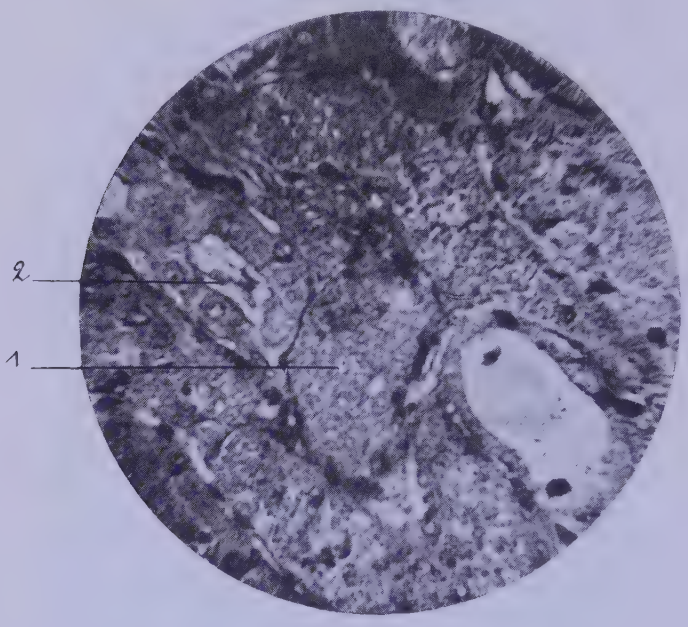

Fig. 5. **Lapin VIII.** — Microphotographie au fort grossissement d'un rein provenant d'un animal intoxiqué de façon aiguë.
1° Cylindre granuleux.
2° Tube contourné contenant un cylindre.

La rate présente des foyers lymphoïdes en dehors des follicules de Malpighi. Les sinus distendus sont bourrés de globules rouges. Les cordons de Bilroth contiennent des cellules pigmentaires. On trouve en outre des myelocytes neutrophiles et éosinophiles, quelques mégacaryocytes, des mégaloblastes, des normoblastes. de grandes cellules mononuclées hématomacrophages, des plastmazellen, des polynucléaires neutrophiles. Cette rate par ses réactions erythroblastiques et leucoblastiques est en pleine activité. Elle réalise le type de réaction splénique à l'anémie si bien décrit par Dominici.

Lapin n° IX :

Avant l'intoxication examen du sang.

Hémoglobine Gowers-Sahli	70%
Globules rouges par mm³	5.177.000
Globules blancs par mm³	6.200
Plaquettes sanguines par mm³ ...	209.150

Hématies granulo-réticulo-filamenteuses : 2, 7%.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	30%
Lymphocytes et moyens monos	57%
Grands mononucléaires	5%
Grands mononucléaires à noyau lobé	3%
Eosinophiles	5%

Réaction iodophile légèrement positive.
Indice nucléare : 2, 98.
Injection de 5 cm3 de solution à 2, 66%.

Le 16 juin (le lendemain) examen du sang.
Hémoglobine (non dosable. Le sang est couleur de chocolat et donne un liseré plasmatique au Tallqvist.

Globules rouges	2.914.000 par mm³
Globules blancs	29.000 par mm³
Plaquettes sanguines	562.402 par mm³

Hématies granulo-réticulo-filamenteuses : 6%.
Hématies nuclées.
Formule leucocytaire.

Polynucléaires neutrophiles	60%
Lymphocytes et moyens monos	31%
Grands mononucléaires	3%
Grands mononucléaires à noyau lobé	4%
Eosinophiles	1%
Mastzellen	1%

Le sang est chocolat : l'examen spectroscopique pratiqué par M. Basset ne montre par la présence de méthémoglobine.
L'animal est trouvé mort quelques heures après l'examen.

Examen histologique des organes prélevés :
Foie : Il n'existe pas de grosses lésions dans tous les lobules comme chez les animaux précédents.
Il est certains lobules qui présentent une dégénérescence graisseuse s'étendant à peu près régulièrement de la veine centro-lobulaire aux espaces portes sans que l'on puisse dire quel en a été le point de départ; mais d'une façon générale, bien que moins constantes et moins accentuées, les lésions sont analogues à celles présentées par les animaux précédents.
Rein : Mêmes lésions que chez le lapin VIII : Dégénérescence granuleuse des cellules des tubes contournés, cylindres; mais tout cela moins accentué.
Moelle osseuse : Les vésicules adipeuses ne paraissent pas diminuées en nombre. On y trouve quelques mégacaryocytes, des myelocytes agranuleux ou granuleux, des normoblastes à noyau normal, ou bien étranglé, pycnotique, ou en karyokinèse, des petits lymphocytes et des mononuclées non granuleux à noyau lobé ou incurvé.
La rate prend un aspect shématique. Les follicules de Malpighi

sont peu nombreux et peu volumineux, les sinus sont distendus, les cordons de Biltroth pauvres en cellules. Celles qui sont présentes sont de type normal.

Cette rate n'est pas en activité.

Poumon : En certains points atelectasie, en d'autres emphysème compensateur.

Cœur normal.

Lapin n° X.

Avant l'intoxication. Poids 1 kg. 800. Examen du sang.

Hémoglobine	90 %
Globules rouges par mm³	4.960.000
Globules blancs (non numérés)	
Formule leucocytaire :	
Polynucléaires neutrophiles	53 %
Lymphocytes et moyens monos	53 %
Grands mononucléaires	3 %
Grands mononucléaires à noyau lobé	5 %
Eosinophiles	5 %
Mastzellen	1 %

Réaction iodophile légèrement positive.

Indice nucléaire : 3,42.

Le 20 janvier : injection de 4 cc. d'une solution à 1,33 %.

Le 22 janvier : examen du sang.

Hémoglobine	60 %
Globules rouges par mm³	2.790
Globules blancs —	8.060
Hématies nucléées très nombreuses.	
Formule leucocytaire :	
Polynucléaires neutrophiles	59 %
Lymphocytes et moyens monos	29 %
Grands mononucléaires	6 %
Grands mononucléaires à noyau lobé	2 %
Eosinophiles	2 %
Mastzellen	2 %

Réaction iodophile positive.

Indice nucléaire : 2,86.

Injection de 4 cc. de solution à 1,33 %.

Le 23 janvier injection de 5 cc. de la même solution.

L'animal est trouvé mort quelques heures après, on pratique l'autopsie.

Examen histologique des organes prélevés :

Rein : On remarque une dégénérescence granuleuse des épithéliums des tubes contournés, de la congestion vasculaire. Il n'existe pas de pigmentation anormale.

Le foie présente une dégénérescence graisseuse discrète avec sclérose périportale légère, une congestion intertrabéculaire et contient du pigment hématique avec réaction de Perls positive. On note aussi une dégénérescence granuleuse des cellules.

Le pancréas, les capsules surrénales, le cœur sont normaux.

Le poumon est congestionné. Il existe un épaississement des parois interalvéolaires.

Moelle osseuse. Il existe une diminution de la graisse, et cette moelle ressemble à celle d'un lapin jeune normal sans hyperactivité.

La rate, normale par ailleurs, présente une quantité exagérée de pigment donnant une réaction de Perls. Elle est active.

CHAPITRE VI

REMARQUES SUR LES MODIFICATIONS SANGUINES CAUSEES PAR L'ACTION DU CHLORHYDRATE DE PHENYLHYDRAZINE

L'anémie. — L'intoxication chronique par le chlorhydrate de phénylhydrazine est susceptible de déterminer une chute rapide du nombre des globules rouges.

Ainsi le lapin I reçoit pendant 2 jours consécutifs 1 cm³ d'une solution à 1,33 pour 100 de chlorhydrate de phénylhydrazine.

Le quatrième jour le nombre des hématies qui était de 6.665.000 au début de l'expérience est tombé à 3.410.000, soit une diminution de près de la moitié du chiffre initial.

De même le lapin II avec 2 cm³ d'une solution à 1,33 pour cent voit le surlendemain de l'injection, le nombre de ses globules rouges réduit de 5.399.400 à 3.800.600.

Ces faits sont en accord complet avec ceux qui ont été observés par Kataro Hayashi et Noël Fiessinger. Si nous continuons à injecter à l'animal tous les jours ou tous les deux jours des doses de 1 cm³ ou de 2 cm³ de solution à 1.33 pour cent, nous remarquons que l'anémie se stabilise aux environs de 3 millions de globules rouges par mm³. Il existe des oscillations du nombre des globules rouges autour de ce taux, mais l'anémie se maintient dans son ensemble au degré que nous venons d'indiquer et cela malgré les injections répétées de chlorhydrate de phénylhydrazine. Il semble donc qu'il y ait accoutumance. F. G. Bratley, H. H. Burroughs, D. M. Hamilton et C. Kern notent qu'il faut augmenter la dose du produit injecté pour amener une diminution progressive du nombre

des globules rouges. Avec une dose constante de toxique le nombre des globules rouges se maintient à un niveau moyen à peu près fixe. Ils concluent que l'organisme du chien et du lapin, animaux sur lesquels ils ont expérimenté, acquiert une « tolérance » vis-à-vis de la phénylhydrazine. Giffin et Allen contestent cette assertion. Pour eux cette stabilisation de l'anémie n'est pas le fait d'une accoutumance, mais elle indique une régénération sanguine plus active. Pour prouver qu'il n'y a pas augmentation de la tolérance ils anémient un animal avec une dose déterminée de chlorhydrate de phénylhydrazine, ensuite ils laissent revenir à la normale le nombre des globules rouges. A ce moment ils réinjectent une dose de toxique égale à celle qui avait été administrée au début de l'expérience : cette dose donne les mêmes résultats que lorsqu'elle avait été donnée pour la première fois.

Cependant Bratley et ses collaborateurs avaient déjà pratiqué la même expérience et avaient conclu que la « drogue » était moins active chez l'animal déjà intoxiqué que chez l'animal neuf. Dans l'intoxication aiguë la chute des globules rouges est brutale et si la dose injectée est assez forte l'anémie atteint un taux très bas.

L'**hémoglobine** suit à peu près les mêmes variations que celles que nous avons notées pour les globules rouges, mais sa diminution est moins prononcée que pour ceux-ci, de sorte que la valeur globulaire est plus élevée que normalement.

Les **altérations habituelles** des globules rouges dans l'anémie sont retrouvées au cours de nos expériences. Nous observons de l'anisocytose, de la poïkilocytose; dans la chambre hématimétrique, les hématies baignant dans le liquide de Marcano prennent souvent un aspect crénelé.

Les hématies nucléées se retrouvent dans de nombreuses préparations, mais leur présence a moins de signification car elles peuvent exister dans le sang du lapin normal.

La polychromotophilie se manifeste avec une grande abondance.

Les hématies granulo-réticulo-filamenteuses voient leur

taux augmenter au cours de l'intoxication. Ce fait a été remarqué par un grand nombre d'auteurs, en particulier par Mac Kay et N. Fiessinger. Il traduit la régénération sanguine. Krafka étudie les rapports qui existent entre l'acide urique du sang et le nombre des réticulocytes. Il veut prouver que l'acide urique provient de l'acide nucléinique formé au cours de la destruction des noyaux expulsés pendant le processus de maturation des globules rouges. Il constate que le taux de l'acide urique et celui des réticulocytes au cours de l'anémie phénylhydrazinique varient dans des proportions analogues. La réticulocytose atteint son plus haut degré trois jours après que l'acide urique a atteint son taux le plus élevé.

Ces faits montrent donc que l'augmentation des hématies granulo réticulofilamenteuses est révélatrice d'un processus de défense de l'organisme contre l'hémolyse. Le pourcentage des réticulocytes pour Mackay et Falconer peut atteindre 8 pour cent. N. Fiessinger donne comme maximum 26 pour cent dans les intoxications aiguës et 41 pour cent dans les intoxications chroniques. Les résultats que nous avons obtenus avec de fortes doses de phénylhydrazine confirment nettement ceux obtenus par N. Fiessenger.

Les hématies à granulations basophiles ou hématies ponctuées ne paraissent pas exister sur les frottis que nous avons effectués. Jamais nous n'avons eu ces images qui abondent dans les préparations provenant d'anémies saturnines. Dans un seul cas nous avons vu une couronne de fines granulations basophiles entourant le noyau d'un normoblaste. Vainement nous avons recherché les corps internes d'Ehrlich ou inclusions de Heinz. Ce sont des granulations acidophiles qui apparaissent dans le protoplasma des hématies, au cours d'anémies expérimentales. Paton et Goodall les avaient déjà observées en 1903, et récemment Bratley les obtint *in vitro* et *in vivo* avec la pyrodine ou acétylphénylhydrazine.

Les plaquettes sanguines semblent d'après quelques auteurs (Mackay, Allen et Giffin, Cabot, Ryle) augmenter pendant le traitement de l'érythrémie par le chlorhydrate de phénylhy-

drazine. Par ailleurs Hare, Duvoir et J. Bernard n'ont trouvé aucun changement dans leur nombre.

Nos intoxications aiguës chez les lapins VII, VIII et IX montrent une élévation nette du nombre des plaquettes qui dans deux cas passent des environs de 200.000 par mm^3 à plus de 500.000 par mm^3.

Sur cette augmentation du nombre des globulins, Jacobson fonde l'espoir d'un traitement de la maladie de Werlhoff par le chlorhydrate de phénylhydrazine. Il donne par jour 1 centigramme de ce produit, et obtient comme par la splénectomie une amélioration des phénomènes cliniques.

Tout en concevant la légitimité de cette conception, il nous paraît dangereux d'ajouter des troubles anémiques et hépato-néphritiques à une maladie suffisamment grave par elle-même. A ces modifications du nombre des plaquettes il faut peut-être rattacher les phénomènes de thromboses veineuses que relatent de nombreux auteurs au cours du traitement de l'érythremie par la phénylhydrazine. Sans doute ces thromboses existent-elles spontanément dans les polyglobulies, mais leur fréquence semble augmenter avec la thérapeutique phénylhydrazinique comme le montrent les cas de Goffin et Zanen, Gazotti et Giffin et Conner.

La résistance globulaire aux solutions hypotoniques de chlorure de sodium nous paraît être à peine modifiée. Alors que chez le lapin elle est de 4,5 ou 5 pour l'hémolyse initiale et 4 ou 3,5 pour l'hémolyse totale, nous avons trouvé des chiffres analogues après deux mois d'intoxication chronique chez les lapins III, IV, V, VI et chez le lapin VII au cours d'une intoxication aiguë.

D'autres auteurs trouvent des résultats différents; pour Mackay cette résistance est augmentée, et Ferrigno la trouve nettement diminuée en expérimentant chez le lapin.

Les globules blancs sont également modifiés sous l'influence du chlorhydrate de phénylhydrazine. Nombreux sont les auteurs qui signalent une leucocytose importante au cours de l'intoxication par ce produit. Kukman la mentionne le premier,

Eppinger et Klöss la décrivent lors de leurs essais thérapeutiques; cependant au dire de Stealy et de Vaquez son apparition est inconstante et il ne faut pas en faire, comme le prétendent certains, le signe d'une hémolyse prochaine.

Dans nos expériences nous remarquons également cette leucocytose. Mais jamais elle n'atteint les chiffres élevés de 60.000 globules blancs qu'indiquent de nombreux auteurs. Dans un seul cas nous avons trouvé un nombre dépassant 20.000.

Par ailleurs, d'accord en cela avec Stealy et Vaquez, nous ne pensons pas que cette leucocytose précède toujours la chute des globules rouges.

A quoi est due cette leucocytose ? Allen pense que la phénylhydrazine agit directement sur le système hématopoiétique; pour Owen il s'agirait d'une réaction de la série blanche, consécutive à la destruction des globules rouges. Cette leucocytose pour la plupart des auteurs est surtout constituée par une polynucléose. Nos observations concordent en général avec cette assertion. Faisons cependant remarquer que cette polynucléose est précédée par une forte lymphocytose et mononucléose. Normalement, chez le lapin, en opposition à ce qui existe chez l'homme, le nombre des lymphocytes et des moyens mononucléaires est plus grand que celui des polynucléaires neutrophiles. Sous l'influence de la phénylhydrazine, aux premiers jours de l'intoxication le pourcentage des lymphocytes et moyens monos augmente, puis une rétrocession se fait et une polynucléose succède à la lymphocytose. Dès que l'intoxication cesse ou diminue la lymphocytose reprend le dessus.

Kataro-Hayashi déclare que l'anémie phénylhydrazinique, contrairement à celle qui est causée par le bothriocéphale, donne une diminution ou une disparition du nombre des éosinophiles. Ferrigno trouve au contraire une augmentation du pourcentage des éosinophiles. Les résultats variables que nous avons obtenus ne nous permettent pas de pencher vers l'une ou l'autre des assertions présentées par ces auteurs.

La formule d'Arneth ou indice nucléaire ne nous paraît pas

modifiée typiquement et nous obtenons constamment des chiffres moyens qui ne la dévient ni à gauche ni à droite.

Nous obtenons une réaction iodophile nette des globules blancs. Cette réaction s'observe dans de nombreuses affections : appendicite, pneumonie. Les professeurs Sabrazès et Muratet l'ont vue fortement positive dans les abcès de fixation par l'essence de térébenthine. M. le professeur Muratet l'a décrite dans les intoxications par les gaz chlorés. Au dire des uns elle représenterait une réaction de défense de l'organisme contre l'intoxication endogène ou exogène; pour d'autres, il ne s'agirait que d'une dégénérescence voisine de la dégénérescence amyloïde. Quoiqu'il en soit, alors que nous voyons quelques granulations iodiques dans les leucocytes des lapins normaux, il y a une forte réaction iodophile après intoxication par le chlorhydrate de phénylhydrazine.

Pour terminer nos remarques sur les modifications sanguines causées par le toxique qui fait l'objet de notre expérimentation, notons que nous n'avons pas trouvé de perturbation sensible dans le temps de coagulation du sang et la rétractilité du caillot.

L'étude de la glycémie avait été pratiquée par Runderhill et ses collaborateurs au cours de l'intoxication par l'hydrazine. Ils avaient trouvé que ce corps produisait, chez le chien, une hypoglycémie précédée d'une hyperglycémie transitoire sans glycosurie.

Nous avons recherché si le chlorhydrate de phénylhydrazine donnait des variations analogues du taux du sucre dans le sang chez le lapin.

L'examen des chiffres que nous avons fournis dans le compte rendu de nos expériences ne nous permet pas de formuler des indications aussi nettes. Il semble qu'après l'injection du toxique il se produise une hyperglycémie parfois assez importante (Lapin VIII), mais l'hypoglycémie qui devrait suivre est peu caractérisée. Cependant le lapin VII immédiatement après l'injection, présente une hypoglycémie qui le lendemain est remplacée par une légère hyperglycémie et

ensuite par un retour à la normale. Nous ne pouvons donc tirer de conclusions précises de ces dosages.

De nombreuses modifications de la teneur chimique du sang et des urines sont signalées par les auteurs. Ceux qui étudient l'ictère phénylhydrazinique signalent l'augmentation du taux de la bilirubine dans le sang, la présence d'urobiline et parfois de bilirubine dans les urines. D'autres auteurs étudient la fonction hépatique par l'épreuve de la tolérance au lévulose, la fonction rénale par l'épreuve de la P. S. P., le dosage de l'urée sanguine. Les résultats de ces travaux sont variables

Iscovesco note que la phénylhydrazine donne une hyperlipémie; Mackay trouve une augmentation du taux de la cholestérine, Krafka, nous l'avons vu, une hyperuricémie. Nous n'insisterons pas davantage sur ces diverses constatations.

La phénylhydrazine et le chlorhydrate son dérivé sont-ils des poisons méthémoglobinisants? A consulter de nombreux travaux il semble qu'il en soit ainsi.

Dans notre expérimentation, au cours de l'intoxication chronique, jamais nous n'avons trouvé la bande d'absorption caractéristique dans le rouge.

Les intoxications aiguës produisent une coloration brun-chocolat du sang de l'animal traité. L'examen de deux échantillons de ce sang est pratiqué par M. Basset, pharmacien en chef de l'Hôpital des Enfants. Chez le lapin IX il n'existe pas de méthémoglobine. Chez le lapin VII on note : présence de méthémoglobine, d'hématine en solution alcaline et d'oxyhémoglobine. Mais comme l'échantillon de ce dernier sang n'est examiné que deux jours après son prélèvement, nous pouvons penser que la méthémoglobine s'est formée postérieurement *in vitro*.

Warburg, Kubowitz et Christian étudient l'action du chlorhydrate de phénylhydrazine *in vitro* et *in vivo*. Ils remarquent que le sang devient brun, que la capacité d'absorption d'oxygène des globules rouges ainsi traités est fortement augmentée, et ils ne trouvent pas de méthémoglobine :« Au cours de

l'action de la phénylhydrazine sur les globules rouges, il ne se forme pas de méthémoglobine, bien au contraire, l'hémoglobine se désintègre par la mise en liberté d'hémine. Il n'est pas possible de voir le spectre de la méthémoglobine dans les cellules brunes ». Ils obtiennent un mélange d'hémine libre et de globine dénaturée.

REMARQUES SUR LES LESIONS VISCERALES CAUSEES PAR L'ACTION DU CHLORHYDRATE DE PHENYLHYDRAZINE.

Nous examinerons successivement les résultats obtenus dans l'intoxication chronique et dans l'intoxication aiguë.

Dans l'intoxication chronique nous sommes frappés par le peu de lésions présentées par les organes.

Les reins des lapins I et II ne présentent pas de lésions notables. Le foie et les autres organes de ces animaux sont tout à fait normaux. Nous pouvons conclure que si la phénylhydrazine administrée chroniquement donne des lésions, celles-ci disparaissent dès que cesse l'intoxication.

Seules la rate et la moelle osseuse montrent des signes d'hyperfonctionnement. On peut supposer que les réactions déclenchées par l'anémie au cours de l'intoxication ne sont pas encore éteintes.

Les lapins III, IV, V et VI ont été intoxiqués pendant deux mois et ont reçu des doses considérables de phénylhydrazine.

Les lésions rénales que nous observons sont peu marquées; nous ne voyons qu'une légère dégénérescence granuleuse des cellules des tubes contournés et dans un cas quelques cylindres.

Le foie présente également une légère dégénérescence granuleuse des cellules.

Nous ne remarquons pas de processus cirrhotique, comme en aurait observé Levi au cours de traitements par la phénylhydrazine.

Les autres organes sont encore moins touchés. Notons seulement une dégénérescence graisseuse du myocarde chez le lapin III.

Les organes hématopoiétiques eux-mêmes, s'ils sont en activité ne présentent pas de signes d'hyperfonctionnement.

Avec les intoxications aiguës nous obtenons des modifications bien plus marquées.

Le foie des quatre animaux qui ont reçu de fortes doses de toxique montre une dégénérescence graisseuse. Celle-ci, discrète chez le lapin X, est plus accentuée chez le IX et très prononcée chez les lapins VII et VIII. Dans ces deux derniers cas la topographie centrolobulaire des lésions est tout à fait remarquable. Cette disposition rappelle nettement les lésions observées par Wells en 1908 et retrouvées depuis par W. Hurst et Mlle Ph. Hurst ainsi que par N. Fiessenger.

Les reins sont bien plus touchés que dans les intoxications chroniques. Les dégénérescences granuleuses des cellules des tubes contournés sont plus avancées et les cylindres granuleux et hématiques sont abondants.

Chez le lapin VIII la capsule surrénale est en dégénérescence graisseuse complète. Ce fait ne se retrouve pas avec les autres animaux.

Les organes hématopoiétiques sont en hyperactivité sauf chez le lapin IX où nous voyons une rate prenant un aspect shématique, avec des follicules peu nombreux et des cordons de Billroth pauvres en cellules. Cela est-il dû à une disposition particulière à cet animal, ou bien à la sidération de l'organe par le toxique? Nous ne saurions le dire.

Notons que dans tous ces organes d'animaux intoxiqués de façon aiguë il existe une forte surcharge ferrique.

TROUBLES CUTANÉS ET PHÉNYLHYDRAZINE.

Joyner en Amérique et Lucacer en Italie ont signalé des cas de sensibilisation cutanée au chlorhydrate de phénylhydrazine.

Le premier auteur cité observe chez un étudiant en médecine des lésions eczématiformes. Il prouve par de nombreuses expériences que c'est le chlorhydrate de phénylhydrazine et non un autre produit qui doit être incriminé dans leur production. Lucacer remarque du gonflement des doigts, du prurit, de la desquamation chez une personne manipulant la

phénylhydrazine. Il parvient à sensibiliser plusieurs sujets à ce produit par badigeonnage de la peau avec une solution alcoolique.

De plus l'injection de sérum provenant d'un sujet sensibilisé à un autre sujet provoque une sensibilisation de ce dernier à la phénylhydrazine.

Jadassohn réussit à sensibiliser la peau d'un cobaye par badigeonnage répété avec une solution alcoolique à 10 pour cent de chlorhydrate de phénylhydrazine.

De ces faits nous devons rapprocher nos observations personnelles. Chez deux lapins le point de la peau où nous injectons habituellement les solutions de chlorhydrate de phénylhydrazine est devenu le siège de lésions croûteuses importantes. Ce phénomène avait été observé également par le Dr Dervilléé dans ses expériences. Nous ne saurions déterminer s'il faut attribuer cela à une infection cutanée banale ou à l'action propre de la phénylhydrazine.

ERYTHREMIE ET PHENYLHYDRAZINE

De ces expériences nous pouvons tirer des déductions en ce qui concerne le traitement de l'érythrémie par le chlorhydrate de phénylhydrazine.

Faisons remarquer que les animaux que nous avons intoxiqué pendant deux mois ont reçu par rapport à leur poids des doses 5 fois plus fortes que celles que prescrivent les thérapeutes les plus audacieux. Cependant on ne constate pas d'anémie mortelle ou de lésions viscérales importantes. De plus pendant le temps de l'intoxication ces animaux ont augmenté de poids.

Les lésions obtenues avec des doses massives de phénylhydrazine ne sauraient se produire chez l'homme car les quantités de toxique employées sont bien plus grandes que dans les doses thérapeutiques.

Cependant il faudra être particulièrement réservé dans l'administration de ce produit chez les sujets présentant des troubles du foie et des reins.

La meilleure technique à employer pour l'administration

du chlorhydrate de phénylhydrazine est celle de Vaquez. Il donne le médicament par voie buccale dans des capsules gélatinisées. Il commence par donner des doses de 0 gr. 05 à 0 gr. 10 et le quatrième jour il pratique un examen du sang. Si le médicament n'a pas influé sur le nombre des globules rouges il augmente la dose de 0 gr. 05 pour une nouvelle période de quatre jours et ainsi de suite jusqu'à effet. Jamais la dose de 0 gr. 25 n'a été dépassée. Quand le malade aura pris au total 3 gr. de phénylhydrazine, il faut interrompre la médication pour éviter l'accumulation du produit et ses effets parfois brutaux.

Il est conseillé dene pas chercher à descendre au-dessous de 5 millions de globules rouges et de faire dès que ce niveau est atteint un traitement d'entretien en donnant 0 gr. 10 à 0 gr. 20 de chlorhydrate de phénylhydrazine par semaine.

CONCLUSIONS

Il faut retenir de cette étude sur l'intoxication expérimentale chez le lapin par le chlorhydrate de phynylhydrazine un fait primordial : l'énorme différence qui existe entre les lésions hépatiques et rénales produites chez les animaux intoxiqués chroniquement par des doses moyennes du produit et celles obtenues chez les animaux traités par des quantités d'emblée plus considérable du toxique, réalisant une intoxication aiguë.

1° Dans le premier cas on note seulement une légère dégénérescence granuleuse et vacuolaire de la cellule hépatique, une congestion du rein avec une faible dégénérescence granuleuse de quelques cellules des tubes contournés.

2° Dans le deuxième cas nous sommes frappés par la forte dégénérescence graisseuse des cellules de la travée hépatique touchant surtout celles qui avoisinent la veine centro-lobulaire. Le rein présente de fortes lésions cellulaires au niveau des tubes contournés et on note de nombreux cylindres granuleux et hématiques.

Dans l'ordre hématologique, entre l'intoxication aiguë et l'intoxication chronique, les différences sont moindres. L'anémie des lapins intoxiqués d'une façon chronique et régulière par des doses moyennes de chlorhydrate de phénylhydrazine se stabilise après avoir atteint un certain taux.

Dans l'intoxication aiguë, nous obtenons une chute rapide

des globules rouges, ce qui s'explique par un processus d'hémolyse brutale.

Les organes hématopoiétiques présentent dans les deux cas des signes d'hyperfonctionnement.

De ces faits, nous pouvons tirer les déductions suivantes en ce qui concerne le traitement de l'érythrémie.

1° La phénylhydrazine à fortes doses est un poison violent surtout pour le foie et le rein. Il faut la manier avec prudence surtout chez les hépatiques et les rénaux ;

2° Les doses faibles du médicament ne sont pas dangereuses. Elles ne donnent pas de lésions marquées du foie et des reins et n'entraînent pas d'anémies graves.

Cependant, il faut manier le produit avec circonspection, et pour reprendre une expression de Vaquez, traiter les malades « le microscope à la main ».

Vu :
Le Doyen,
Pierre MAURIAC.

Vu, bon à imprimer :
Le Président de thèse,
P. LANDE

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 21 juillet 1934.
Le Recteur de l'Académie,
A. TERRACHER.

BIBLIOGRAPHIE

Acobé (S.). — « Studien über den phenylhydrazinikterus bein Hunde » (*Beitr. z. path. anat. v. z. allg. path.*, t. 83, pp. 319-332, 28 déc. 1929).

Allen (E. V.). — « Experiments with phenylhydrazine; studies of function of liver and Kidneys and of erythropoiesis » (*Proc. staff. meet. Mayo Chir.*, 1er février 1928).

Allen et **Giffin** (E. V.). — « Experiments with Phenylhydrazine I. Studies on the blood » (*Annals of internal medicine*, I, nº 9, march 1928).

— « Experiments with Phenylhydrazine, II studies on the renal and hepatic function and erythropocesis » (*Annals of internal Medicine*, I, nº 9, march, 1928).

Allen et **Barker** (E. V.). — « Experiments with phenylhydrazine, III. Pathologic Anatomy » (*Annals of internal Medicine*, I nº 9, march 1928).

Allen (E. V.). — « Polycythemia treated with Phenylhydrazine hydrochloride report of case » (*Mimesota Med.*, 11 septembre 1928).

Altnow et **Carey**. — « A case of Polycythemia vera treated with phenylhydrazine hydrochloride » (*Journ. of Laboratory and Clin. Med.*, mars 1927).

Barrissow. — *Z. Physiol. Chem.*, 1894, t. XIX (cité par Bodansky).

Bodansky (Meyer). — « The action of Phenylhydrazine and some of its derivates in producing liver injury as mesured by the effect of levulose tolerance » (*Journal of biological chemistry*, t. 58, 1924).

Bratley (F. G.), **Burroughs** (H. H.), **Hamilton** (D. M.) et **Hern** (C.). — « The effect of Pyrodin poisoning on the blood and hematopoietic System, with special Reference to the formation of Heinz-Ehrlich bodies in vivo and in vitro » (*American Journal Med. Sciencss*, Vol. CLXXXII, 1931).

Brown et **Giffin**. — « Treatment of Polytythemia vera with Phenylhydrazine hydrochloride » (*Arch. of internal Medicine*, septembre 1926, nº 38.).

Bryan (A. W.). — « Malignant hypertension; Polycythemia vera » (*Physicians Mayo Clinic*, nº 8, 1927).

Cabot. — « Usel of Phenylhydrazine in a case of Poycythemia complicated by diabete » (*Med. Clinics of North America*, n° 11, janvier 1928).

Cintra (P.) et **Souza-Aranha** (M. E.). — « Molestia de Vaquez e phenylhydrazina » (*Ann. paulist de med. e cir.*, juillet, août 1928).

Connery (J. E.). — « Treatment of polycythemia vera vith Phenylhydrazine hydrochloride and deep X ray. radiations case report » (*Med, Clinics of North America*, t. XIV, mai 1931).

Cucco (G. P.). — « Sugli inconvenienti del trattamento fenilidrazinico nella cura della policitemia » (*Gior. med. dell' Alto Adige*[2], mai 1930).

Denvers . — « Ueber Pyrodin » (*Deutsche Med. Woch.*, 1889, n° 15).

Dervillée (P.). — « *La citrate de soude dans les anémies*, thèse de Bordeaux, 1930.

Duvoir et **Bernard** (J.). — « Maladie de Vaquez, traitement de la phenylhydrazine. Ictère, étude de la viscosité sanguine » (*Bul. Soc. d'Hématologie*, avril 1933).

East (T.). — « Polycythémie vraie traitée par la phénylhydrazine » (*Proceedings of the Royal Soc. Med. Clinical, Section*, 13 décembre 1929).

Engel. — « Traitement de la maladie de Vaquez par la phénylhydrazine » (*Med. klinik.*, n° 44, 30 octobre 1931).

Evans (T.). — « Case of Polycythemia treated with Phenylhydrazine » (*New York State J. Med.*, 15 juin 1932).

Eppinger et **Hloss**. — « Zur Therapie der Polycythämie » (*Therapeutishe Monatschrift*, n° 32, 1918).

Falconer. — « Treatment of polycythemia. Reticulocyte reponse to venesection, phenylhydrazin and radiation » (*Annals of internal Medicine*, t. VII, août 1933).

Fiessinger (N.). — *Lecons sur les maladies du foie*, Paris, 1933, Maloine, éditeur.

Fiessinger (N.) et Mme **Laur**. — « L'anémie expérimentale par la Phénylhydrazine chez le lapin » (*Bul. Société d'Hématologie*, 2 décembre 1931).

Gazotti « Morbo di Vaquez e cura colla Fenilidrazina » (*Cuore et circulazione*, n° 1, 1930).

Giffin. — « Treatment in case of polycythemia vera with phenylhydrazine hydrochloride » (*Med. Clinics North America*, Philadelphie, XII, mai 1929).

Giffin et **Allen**. — « The control and complete remission of polycythémia vera following the prolonged administration of Phenylhydrazine Hydrochloride » (*The Americ. Journ. of the Med. Sciences*, janvier 1933).

Giffin et **Conner**. — « The untowards effects of treatment by Phenylhydrazine Hydrochloride » (*J. Am. Med. Association*, n° 92, 1929).

Goffin et **Zanen**. — « De l'emploi du chlorhydrate de phénylhydrazine dans les polyglobulies pulmonaires » (*Le Scalpel*-Bruxelles, t. XXXIV, 22 août 1931).

Ferrigno (R.). — « Influenza dell'allaciatura dei tronchi vasali afferenti alla milza au l'evoluzione di ittero emolitico da fenilidrazina », *Sludium*, 22, 1er fév. 1932.

Hare (M.-D.). — « Splenomegalic polycythemia treated with minimal doses of phenylhydrazin », *Proceed of the Royal Soc. of Med.*, févr. 1933.

Heimann (F.). — « Einfluss der Lugtverdunnung auf Hamaglobine und Erythrocytenresistenz bei mit Pyrodin behandelten Kaninchen », *Arch. f. exp. path. u. Pharmacol.*, 161-1931.

Hollander. — « Sympt. und Therapie der Polycythamia », *Wiener Arch. für innere Medizin*, t. X, 1925.

Hoppe Seyler et **Georg**. — « Ueber die Wirkung des Phenylhydrazins auf den organismus », *Zeitschr. f. Phys. Chem.*, 1884.

Hurst (W.) et **Hurst** (Mlle). — « The etiology of hepatolenticular degeneration experimental lever cirrhosis : poisoning with manganese, chloroforme, Phenylhydrazine, Bile and Guanidina» *Journ. of Pathol. and Bacteriol.*, 1928.

Hurwitz (S.-H.) et **Levitin**. — « La Phenylhydrazine dans le traitement de la polycythémie », *American Journ. of the Med. Sciences* nº 3, mars 1929.

Jacobson (E.).— « Versuch einer Behandlung der Morbus maculosus Werlhofi mit Phenylhydracinum hydrochloricum ». *Arch. f. experim. path. Pharmakol.*, 166-1932.

Jadassohn (W.). — « Sensibilisierung der Haut des Meerschweinchens auf Phenylhydrazin », *Klin Woch*, 9 mars 1930.

Kataro-Hayashi. — « Le sang et les organes hématopoïetiques dans l'anémie toxique maternelle », *Archives d'anatomie microscopique*, t. XXII, 1926.

— « L'anémie toxique expérimentale par le Chlorhydrate de Phenylhydrazine et son retentissement chez le nouveau-né », *Société de Biologie*, t. IVC, 1926.

Kaminer et **Rohnstein**. — « Uber Phenylhydrozin anamie », *Berl. Klin. Woch.*, 30 juillet 1900.

Krafka (J.). — « Endogenous uric acids and hematopoiesis, uric acid and reticulocytes and erythrocytes after hemolysis by phenylhydrazine hydrochloride », *J. Biol. chem.*, 86. mars 1930.

Landau (A.) et **Held** (J.). — « Remarque sur l'ictère hémolytique transitoire produit expérimentalement chez l'homme et sur la valeur médicamenteuse de la Phenylhydrazine », *Archives des maladies de l'appareil digestif*, 17 avril 1927.

Lande (P.), **Dervillée** (P.) et **Chalier** (A.). — « L'intoxication aiguë par la phénylhydrazine chez le lapin et le cobaye adultes », *Société de Biologie C. R de séance du 8 juin* 1932.

— « L'intoxication chronique par la phénylhydrazine », *Société de Biologie C. R de Séance* 12 juillet 1932.

Levi. — « Ueber die Ursache der Lebercirrhose bei Polycythamie », *Zeitschrft. f. Klin Med.*, n° 100, 1924.

Lucacer (M.). — « Sulla sensibilazione della cute umana alla femlidrazina », *Riforma meda*, 1er décembre 1930.

Mackay. — « Polycythemia vera treated with phenylhydrazine hydro chloride », *The Lancet*, 13 avril 1929.

Namara et **Sansum**. — « Phenylhydrazine poisoning report of case », *J. Amer. Med., Assoc.* 96, 24 janv. 1931.

Morawitz et **Pratt**. — « Einige Beobachtungen bei experimentallen Anämien », *Münchner med. Wochenschr.*, septembre 1908.

Owen (T.). — « Treatment of erythremia with phenylhydrazine », *J. Am. Med. Ass.*, 85, 26 décembre 1925.

— « A case of Polycythemie vera with special reference to the familial feature and traetment with phenylhydrazine », *Bull. of Jonh. Hopkins Hospital*, n° 35, août 1924.

Paupert-Ravault, **Bertrand** (P.) et **Clavel** (Mme). — *Maladie de Vaquez à début érythromélalgique. Influence du traitement par la Phenylhydrazine. Soc. Med. des Hop. de Lyon.* 14 mars 1933.

Paton et **Goodall**. — « Spleen in relationship in the processus of Hemolysis », *J. of. Physiol.*, 15 juin 1903.

Pohl. — *Arch. experiment. path. U. Pharmakol.*, 1902 (cité par Bodansky).

Poduschka. — *Arch. experiment. path. U. Pharmakol.*, 1900 (cité par Bodansky).

Rivoire. — « Phenylhydrazine et Polyglobulie », *Presse médicale*, 4 sept. 1929.

Ryle. — « Five cases of erythremia with a note on the treatment with phenylhydrazine hydrochloride ». *Guys' Hospiral Bulletin*, n° 26, 1926.

Stealy. — « Polycythemia vera report of case treated with phenylhydrazine hydrochloride over a period of 7 years », *Journ. Am. Med. Assoc.*, 98, 14 mai 1932.

Stolking. — « Polycythemia vera », *Proc. of the Royal Soc. of Med.*, 1931.

Toschenberg. — « Zur Behandlung der Polycythâmie mit Phenylhydrazin », *Deutsche Med. Woch*, t. XLVII, 1921.

Tallqvist. — « Ueber Experimental », *Bluttgriff anamen Hirschwald* Berlin, 1900.

Underhill and **Kleiner**. — « The influence of hydrazine upon intermediary metabolism on the dog », *J. of Biol. Chem.*, n° 4, 1908.

Tenderhill and **Karelitz**. — « The influence of hydrazine upon blood concentration and blood sugar content », *J. of. biolog. chem.*, n° 58, 1932.

Vaquez et **Mouquin**. — « Traitement de l'érythrémie par le Chlorhydrate de phénylhydrazine, *Bulletin de l'Académie de médecine*, mai 1929.

— « Le traitement de l'érythrémie », *Société d'Hématologie*, 2 mars 1932.

— « Le traitement de l'érythrémie par la Phénylhydrazine », *Presse médicalr*, 4 juillet 1934.

Wells (G.). — « The Pathological anatomy of hydrazine poisoning » *Journ. of. exp. Med.*, mai 1908.

Wright et **Joyner**. — « Skin hypersensitivity to the phenylhydrazine hydrochloride report of a case », » *Am. J. Med. Assoc.*, 179, mai 1930.

Warburg-Kubowitz (O.) et **Christian**. — « Uber die Wirkung von Phenylhydrazin und phenylhydroxylamin auf den stoffwechsel der roten Blutzellen », *Biochem Ztschr.* t., 240, 1931.

— « Uber die Wirkung von Phenylhydrazin und von Phenylhydroxylamin auf den Atmung roten Blutzellen », *Biochem. Ztschr.*, t. 242, 1931.

Bordeaux. — Imprimerie J. Bière, 18-20-22, rue du Peugue. 1934.